

Revista Farmaceutică a Moldovei

ISSN 1812-5077



Fondată în anul 1993

RFM, vol-49, Nr. 1, 2022



MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ
PHARMACEUTICA MANAGEMENT AND SOCIAL PHARMACY

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI
PHARMACEUTICA CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUGS

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ
PHARMACEUTICAL TEHNOLOGY

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY



Revista Farmaceutică a Moldovei

ISSN 1812-5077



Fondată în anul 1993

RFM, vol-49, Nr. 1, 2022

PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Revista Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

The Journal of the Association of Pharmacists of Republic of Moldova

Журнал Ассоциации Фармацевтов Республики Молдова

COLEGIUL DE REDACȚIE

REDACTOR ȘEF:

SAFTA Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

REDACTOR ȘEF-ADJUNCT:

ADAUJI Stela, dr. șt. farm., conferențiar universitar, șef Catedră de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SECRETAR/ENGLISH CONSULTANT:

CHEPTANARI-BÎRȚA Nicoleta, asistent universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

MEMBRII COLEGIULUI DE REDACȚIE

BRUMĂREL Mihail, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CARATA Ana, dr. farm., profesor universitar, București, România

CIOBANU Nicolae, dr. șt. farm., conferențiar universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Catedră de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

COJOCARU-TOMA Maria, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CORNEICIUC Aurel, președintele Asociația Farmaciștilor din mun. Chișinău

CRÎȘAN Gianina Cristina, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Botanică farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, România

DIUG Eugen, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

GOLYAK Natalia, dr. șt. farm., conferențiar universitar, șef Catedră Tehnologie farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină din Belarus

GONCIAR Veaceslav, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef Catedră de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

GURINA Natalia, dr. hab. șt. biol., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină din Belarus

LUPU Mihail, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

MUNTEAN Daniela-Lucia, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Chimie analitică și Analiza medicamentului, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, România

NEGREȘ Simona, dr. farm., profesor universitar, șef Disciplină Farmacologie și Farmacie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

NISTREANU Anatolie, dr. șt. farm., profesor universitar, Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

PROFIRE Lenuța, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Chimie farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași, România

SOROCEANU Valentina, dr. farm., profesor universitar, șef Disciplină Management, Marketing și Legislație Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

SURIKOVA Iryna, dr. șt. farm., Catedra de Farmacie socială, Universitatea Națională de Farmacie din Harkov, Ucraina

TAEREL Adriana-Elena, dr. farm., profesor universitar, Disciplină Management, Marketing și Legislație Farmaceutică, prodecan Cooperare Europeană și Internațională Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

UNCU Livia, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, prodecanul Facultății de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

VALICA Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

ZGÎRCU Ion, Președintele Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

**Revista editată
de Asociația Farmaciștilor
din Republica Moldova**

Tipar executat la „Imprim Star„ SRL

Design & prepress: Veaceslav Popovschi, 069245795

© Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova, 2022

CUPRINS

CONTENT

| MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ | 5 | PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AND SOCIAL PHARMACY |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Stela Adauji, Vladimir Safta, Mihail Brumărel</i> Legislația farmaceutică internațională - o nouă disciplină pentru viitorul farmacist | 5 | <i>Stela Adauji, Vladimir Safta, Mihail Brumărel</i> International pharmaceutical legislation - a new discipline for the future pharmacist |
| CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI | 9 | PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUG |
| <i>Vasile Oprea, Vladimir Valica, Mihai Nistorica, Constantin Cheptanaru, Serghei Oprea</i> Determinarea cantitativă a Fe (III) în forme farmaceutice lichide cu complexul «TITRION» prin metoda de titrare automată iodometrică | 9 | <i>Vasile Oprea, Vladimir Valica, Mihai Nistorica, Constantin Cheptanaru, Serghei Oprea</i> Automatic iodometric titration method for quantitative determination of Fe (III) in liquid pharmaceutical dosage forms using the titrator «TITRION» |
| TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ | 20 | PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY |
| <i>Eugen Diug, Cristina Ciobanu, Nicolae Ciobanu, Diana Guranda, Mihail Anton, Svetlana Fiodorova</i> Nanoparticule magnetice, vehicule pentru diagnostic și tratament vectorizat: metode de sinteză și funcționalizare | 20 | <i>Eugen Diug, Cristina Ciobanu, Nicolae Ciobanu, Diana Guranda, Mihail Anton, Svetlana Fiodorova</i> Magnetic nanoparticles, vehicles for diagnosis and vector treatment: methods of synthesis and functionalization |
| FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ | 30 | PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY |
| <i>Ludmila Anghel, Scutari Corina, Valeriu Dubcenco, Elena Bodrug, Rodica Peredelcu</i> Studiul managementului hepatitei virale C | 30 | <i>Ludmila Anghel, Scutari Corina, Valeriu Dubcenco, Elena Bodrug, Rodica Peredelcu</i> Study of the management of viral hepatitis C |

Articolele publicate în Revistă reflectă punctele de vedere ale autorilor și coautorilor, care sunt responsabili pentru conținutul și redactarea lor

MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ

CZU 615.1:34

LEGISLAȚIA FARMACEUTICĂ INTERNAȚIONALĂ - O
NOUĂ DISCIPLINĂ PENTRU VIITORUL FARMACISTINTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LEGISLATION - A
NEW DISCIPLINE FOR THE FUTURE PHARMACIST

Stela Adauji, Vladimir Safta, Mihail Brumărel

Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: stela.adauji@usmf.md

Abstract. Compliance with health norms and standards has a direct impact on all mankind and on every single person. Thus, knowledge of and compliance with the rules in the field of medicine and pharmaceutical activity as components of the health system, is a world-class desideratum. The need to study IPL, is conditioned by the influence of a number of factors: a). intensification of cooperation with pharmaceutical enterprises/systems from abroad; b). training students from the country, as well as going abroad to graduates of the faculty and their employment in various types of pharmaceutical activity; c). promoting through the State Medicines Policy the principle of „collaboration with WHO, other bodies and other countries”; d). the need to harmonise national pharmaceutical legislation with the rules contained in international pharmaceutical legislation. The mission of the IPL – ensuring the obtaining of knowledge, which would allow the future specialist – pharmacist the possibility to be included in any type of pharmaceutical activity that provides for the interpretation and application of international legal norms in the field of medicine and pharmaceutical activity. At the end of the study of the IPL graduate will be able to: be familiar to interpret the rules contained in the IPL; to ensure the organization of the activity of any pharmaceutical company in accordance with the provisions of the IPL; to possess knowledge that ensures the possibility of involvement in the process of harmonization of the national pharmaceutical legislation with international requirements.

Keywords: pharmacy, education, international legislation.

Rezumat. Respectarea normelor și standardelor din domeniul sănătății are un impact direct asupra întregii omeniri și a fiecărui om în parte. Astfel, cunoașterea și respectarea normelor din domeniul medicamentului și activității farmaceutice ca părți componente ale sistemului sănătății, reprezintă un deziderat de nivel mondial. Necesitatea studierii LFI, este condiționată de influența unui șir de factori: a). intensificarea colaborării cu întreprinderi/sisteme farmaceutice de peste hotare; b). instruirea studenților din stăinătate, precum și plecarea peste hotare a absolvenților facultății și încadrarea lor în diverse tipuri de activitate farmaceutică; c). promovarea prin Politica de stat în domeniul medicamentului a principiului „colaborării cu OMS, alte organisme precum și cu alte țări”; d). necesitatea armonizării legislației farmaceutice naționale cu normele cuprinse în legislația farmaceutică internațională. Misiunea LFI – asigurarea obținerii de cunoștințe, care să-i permită viitorului specialist – farmacist posibilitatea de a fi încadrat în orice tip de activitate farmaceutică ce prevede interpretarea și aplicarea normelor juridice internaționale din domeniul medicamentului și activității farmaceutice. La finele studierii LFI absolventul va fi capabil: să cunoască și să poată interpreta normele cuprinse în LFI; să asigure organizarea activității oricărei întreprinderi farmaceutice în conformitate cu prevederile LFI; să posede cunoștințe ce asigură posibilitatea implicării în procesul de armonizare a legislației farmaceutice naționale cu cerințele internaționale.

Cuvinte cheie: farmacie, educație, legislație internațională.

INTRODUCERE

Necesitatea studierii disciplinei “Legislația farmaceutică internațională” (LFI) este condiționată de influența unui șir de factori:

- colaborarea, iar pentru viitor – intensificarea colaborării întreprinderilor farmaceutice, a întregului sistem farmaceutic al Republicii Moldova cu întreprinderi/sisteme respective de peste hotare;

- instruirea în cadrul facultății de farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” a studenților din străinătate, precum și plecarea peste hotarele Republicii Moldova a absolviților facultății și încadrarea lor în diverse tipuri de activitate farmaceutică;
- promovarea de către Politică de stat în domeniul medicamentului (Hotărârea Parlamentului RM nr.1352/2002) a principiului „colaborării în domeniul medicamentelor și activității farmaceutice cu OMS, alte organisme precum și cu alte țări”;
- necesitatea armonizării legislației farmaceutice naționale cu normele cuprinse în legislația farmaceutică internațională.

În instituțiile/facultățile de învățământ farmaceutic, LFI ca disciplină aparte, nu s-a depistat. Doar unele aspecte ale LFI, inclusiv de nivel european, se regăsesc în disciplina “Drept farmaceutic”, care sunt incluse în programele de studii farmaceutice din unele țări ex-sovietice [10 - 12].

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul prezentei lucrări este argumentarea conceptului și conținutului noii discipline farmaceutice – Legislația farmaceutică internațională – ca disciplină facultativă pentru studenții Facultății de Farmacie a USMF Nicolae Testemițanu din Republica Moldova.

MATERIAL ȘI METODE

Drept material a servit legislația farmaceutică de nivel internațional și European, pentru analiza cărei au fost folosite metodele: analiza logică, analiza de conținut, analogia, structurizarea scopurilor, modelarea educațională.

REZULTATE

În rezultatul analizei multiplelor surse de informație [1-9 et al.], s-a reușit conturarea următorului conținut al disciplinei LFI.

Dreptul internațional: noțiuni și principii de bază. Noțiuni de bază din domeniul dreptului internațional. Scopul reglementărilor internaționale în domeniul medicamentului. Documente de politici în domeniul medicamentului la nivel internațional. Strategii. Convențiile în domeniul stupefiantelor, psihotropelor și precursorilor. Cooperarea internațională în materie de produse farmaceutice. Conceptul dreptului medical internațional. Forumul autorităților internaționale de reglementare din sectorul farmaceutic (IPRF).

Domenii farmaceutice reglementate la nivel internațional. Reglementări internaționale privind cercetările de elaborare a medicamentelor, standardizare, fabricare, autorizare, distribuție, farmacovigilență etc. Izvoarele de drept privind reglementările internaționale în domeniul farmaceutic. Comisia

Europeană (DG SANTE) și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) – coordonatori ai creației legislative în domeniul medicamentului și activității farmaceutice la nivelul UE.

Reglementarea cercetărilor de elaborare a medicamentelor. Reguli de bună practică de cercetare. Reguli de bună practică în studiul clinic. Consilierea științifică. Implicarea pacienților și profesioniștilor. Rolul comitetului de experți (CHMP). Evaluarea unui medicament. Regulile GLP. Proiectarea studiilor clinice. Etapele. Protecția datelor. Etica în cercetarea medicamentului. Bioetica și dreptul.

Buna practică de fabricare a medicamentelor. Regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor (GMP). Evoluția elaborării – implementării regulilor GMP. Regulamente și Directive UE privind Regulile GMP. Buna practică de inginerie (GEP). Rolul Societății internaționale pentru ingineria farmaceutică (ISPE). Ghiduri de BPFM: European, SUA et al.

Asigurarea legislativă internațională a calității, eficienței și inofensivității medicamentelor. Farmacopeea Europeană. Standarde de calitate pentru medicamente. EDQM. LOCM. Certificatul de Adecvare (CA). Conceptul asigurării calității medicamentelor (ACM). Regulile GLP. Eficiența și inofensivitatea medicamentelor. Lupta cu falsificarea medicamentelor la nivel internațional și european.

Documentul tehnic comun al ICH privind autorizarea medicamentelor. Autorizarea medicamentelor – principiu de bază al asigurării calității, eficienței și siguranței medicamentelor plasate pe piața farmaceutică. Conferința Internațională pentru Armonizare (ICH). Ghidurile ICH: Q1A, Q2, Q3, Q6, Q8, Q9, Q10. Web-siteul oficial al ICH. Evoluția ICH. Produse de lucru ale ICH. Activitatea de instruire.

Bunele practici de distribuție a medicamentelor (GDP) și de farmacie (GPP).

Buna practică de distribuție angro (GDP). Regulamentul, Directivele și Orientările la nivelul UE. Buna practică de farmacie (GPP). Aspecte evoluționale. Standarde ale Federației Internaționale Farmaceutice. Rolul farmacistului. Serviciile farmaceutice. Controlul calității proceselor și rezultatelor activității farmaciei.

Buna practică de farmacovigilență. Regulamente și Directive UE ce reglementează farmacovigilența. Ghidurile ICH E2A – E2F. Planificarea farmacovigilenței, managementul datelor clinice, transmiterea electronică, raport de evaluare beneficiu – risc. Importanța farmacovigilenței pentru securitatea farmaceutică.

Inspekția farmaceutică. Auditul. Convenția pentru Inspekția Farmaceutică (PIC/S). Diferența dintre PIC și PIC/S. Condiții de aderare la PIC/S. Auditul.

Clasificarea neconformităților corespunderii regulilor GMP. Ghidul PIC/S privind prepararea medicamentelor în instituțiile medico – sanitare.

Organizații farmaceutice profesionale de nivel internațional. Federația Internațională Farmaceutică (FIP). Consiliile și Fundația FIP. Federația internațională a producătorilor și asociațiilor farmaceutice (IFPMA). Federația Europeană a Asociațiilor și Industriilor Farmaceutice (EFPIA). Foruri. Activități. Colaborări.

Acest conținut al disciplinei a condiționat formularea misiunii și scopului ei:

- *misiunea* este asigurarea obținerii de cunoștințe, care să-i permită viitorului specialist – farmacist posibilitatea de a fi încadrat în orice tip de activitate farmaceutică ce prevede interpretarea și aplicarea normelor juridice internaționale din domeniul farmaciei;
- *scopul* – instruirea aprofundată și obținerea deprinderilor practice de interpretare și aplicare a normelor juridice cuprinse în legislația farmaceutică internațională.

În vederea realizării scopului trasat, au fost argumentate următoarele obiective de formare profesională pentru viitorii farmaciști:

- ✓ *la nivel de cunoștințe și înțelegere:*
 - noțiunea de drept internațional;
 - legislația farmaceutică internațională (LFI): direcții de reglementare;
 - autorități internaționale de reglementare în domeniul farmaceutic;
 - izvoare ale LFI.
- ✓ *la nivel de aplicare:*
 - interpretarea normelor juridice din domeniul LFI;
 - aplicarea/respectarea prevederilor legislației farmaceutice internaționale;
 - analiza corespunderii legislației farmaceutice naționale cu LFI.
- ✓ *la nivel de integrare:*
 - a putea argumenta necesitatea armonizării normelor naționale la normele LFI;
 - a organiza activitatea oricărei întreprinderi farmaceutice cu respectarea prevederilor LFI.

Pentru însușirea reușită a LFI, studentul trebuie să posede următoarele cunoștințe și deprinderi:

- cunoașterea și înțelegerea noțiunilor generale de drept, legislație, normă juridică, act normativ, legislație conexă activității farmaceutice;
- respectarea și aplicarea normelor juridice din

domeniul medicamentului și activității farmaceutice;

- integrarea cunoștințelor din domeniul activității farmaceutice cu normele juridice ce asigură legalitatea funcționării întreprinderilor farmaceutice.

Ținând cont de misiunea, scopul și conținutul disciplinei în cauză, au fost argumentate următoarele competențe profesionale preconizate ca rezultat al instruirii viitorilor specialiști – farmaciști.

1. *Specifice:*

- însușirea noțiunilor de bază și a principiilor fundamentale ale dreptului internațional. Scopul și actualitatea problemelor de reglementare a domeniului farmaceutic la nivel internațional;
- însușirea domeniilor farmaceutice reglementate la nivel internațional și european. Cunoașterea izvoarelor de drept ce reglementează domeniile farmaceutice la nivel internațional și european;
- obținerea cunoștințelor și a deprinderilor practice privind interpretarea și asigurarea respectării normelor internaționale/europene în domeniile: cercetărilor de elaborare a medicamentelor; fabricației medicamentelor; calității, eficienței și inofensivității medicamentelor; autorizării de punere pe piață a medicamentelor; distribuției angrosiste și detaliste a medicamentelor; farmacovigilenței;
- însușirea principiilor și particularităților încheierii diverselor tipuri de contracte cu întreprinderi străine și organisme internaționale necesare în activitatea întreprinderilor farmaceutice;
- însușirea modului de atac în instanțe a încălcării drepturilor, a infracțiunilor farmaceutice, a inspecției farmaceutice și auditului în relațiile contractuale cu întreprinderi străine și organisme internaționale;
- cunoașterea organizațiilor farmaceutice profesionale de nivel internațional/european, scopului lor, rolului în procesul de reglementare, și a forurilor respective.

2. *Transversale*

- capacitatea de analiză și evidențiere a normelor farmaceutice naționale, care nu corespund LFI;
- posibilitatea implicării în procesul de armonizare a legislației farmaceutice naționale cu LFI și europeană;
- posibilitatea implicării în activitatea organi-

zațiilor profesionale ale farmaciștilor de nivel internațional și european.

CONCLUZII

1. S-a argumentat și elaborat conceptul și conținutul disciplinei facultative "Legislația farmaceutică internațională", misiunea cărei este de a-i oferi viitorului specialist – farmacist posibilitatea să fie încadrat în orice tip de activitate farmaceutică ce prevede interpretarea și aplicarea normelor juridice internaționale din domeniul medicamentului și activității farmaceutice.
2. La finele studierii LFI absolventul va cunoaște și va fi capabil: să interpreteze normele cuprinse în LFI; să asigure organizarea activității oricărei întreprinderi farmaceutice în conformitate cu prevederile LFI; să posede cunoștințe ce asigură posibilitatea implicării în procesul de armonizare a legislației farmaceutice naționale cu cerințele internaționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Carta și Codul European al cercetătorului. <http://ec.europa.eu/euraxess/index.cfm/rights/whatsAResearcher>.
2. Directiva 2003/94/CE a Comisiei Europene din octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman.
3. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP). Guidance for implementation. World Health Organization. 2002.
4. Handbook for Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. World Health Organization. 2009.
5. Regulile pentru buna practică în studiul clinic (ICH Guide For Good Clinical Practice). Buletinul INF (ediție specială). Chișinău. 2002.
6. Ghidul EMA/816573/2011 Rev 1, privind buna practică de farmacovigilență (GVP), 2011.
7. Speranța Iacob. Legislație și modele de proceduri pentru aplicarea în farmacie a regulilor de bună practică farmaceutică. Volum elaborat sub egida CFR.
8. Aduji S., Brumărel M., Safta V., Buliga V. Raport de evaluare ex-post de impact a Legii 1456-XII din 25.05.1993 cu privire la activitatea farmaceutică. PAS, Chișinău, 2020, 43 p. <https://www.pas.md/ro/PAS/Studies/Details/176>
9. Конвенция Совета Европы о борьбе с фальсификацией медицинской продукции и Сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения (Конвенция «МЕДИКРИМ», СДСЕ № 211).
10. Мохов А.А. - Основы медицинского права Российской Федерации (Правовые основы медицинской и фармацевтической деятельности в Российской Федерации). Учебное пособие 2019 - ISBN: 978-5-392-29578-4 // ЭБС (<http://ebs.prospekt.org/book/18936>)
11. Сушкова О.В. - Защита интеллектуальных прав в фармацевтической деятельности. Учебное пособие - Проспект - 2017 - ISBN: 978-5-392-21582-9 // ЭБС Проспект - URL: <http://ebs.prospekt.org/book/32982>
12. Котвицкая А. А. и др. Фармацевтическое право и законодательство, учебное пособие, ННМБУ: Б-98073, Харьков, 2017, 223 с.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

- Stela Aduji
<https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>
Vladimir Safta
<https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>
Mihail Brumărel
<https://orcid.org/0000-0003-1126-9884>

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CZU:615.451:546.723:543.24

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A FE (III) ÎN FORME
FARMACEUTICE LICHIDE CU COMPLECTUL «TITRION»
PRIN METODA DE TITRARE AUTOMATĂ IODOMETRICĂ

AUTOMATIC IODOMETRIC TITRATION METHOD
FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF FE (III)
IN LIQUID PHARMACEUTICAL DOSAGE
FORMS USING THE TITRATOR «TITRION»

Vasile Oprea¹, Vladimir Valica^{2,3}, Mihai Nistorica^{2,4}, Constantin Cheptanaru¹, Serghei Oprea⁵

¹Department of General Chemistry, ² Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,

³Scientific Center for Drug Research, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, ⁴ Medicines and Medical Devices Agency, Republic of Moldova,

⁵ Department of Informatics and Information Management, Academy of Economic Studies of Moldova

Autor corespondent: nistoricamn@gmail.com

Rezumat. S-au cercetat și elaborat metode de analiză cantitativă a Fe (III) în două siropuri, care conțin una și aceeași substanță activă – compusul complex macromolecular a $\text{Fe}(\text{OH})_3$ cu polimaltoza. Soluțiile s-au analizat, după descompunerea acestui compus complex în mediul H_2SO_4 prin metoda de titrare amperometrică cu doi electrozi indicatori de Pt în urma prelucrării soluției de analizat a Fe (III) cu exces de soluție de KI și titrarea ulterioară cu sau fără adăugarea soluției tampon acetat a ionilor cu soluție de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Dozarea s-a efectuat în mod automat cu titratorul «TITRION», folosind două regimuri de titrare în urma cărora s-a determinat volumul de echivalență al titrantului. S-a stabilit că soluția tampon acetat inhibă reacția de oxidare a Fe (III) cu un exces de soluție a iodurii de potasiu. Aceasta s-a folosit la studierea influenței timpului asupra reacției de oxidare în soluțiile de analizat a siropului Ferrum Lek și Ferimax. Soluțiile de analizat a siropului Ferrum Lek s-au analizat prin metoda cu adăugarea soluției tampon acetat cu titratorul, folosind regimul de înregistrare a curbei de titrare și masa Fe (III) a constituit $49,57 \pm 0,34$ mg/ 5 ml, iar în regimul de titrare pînă la intensitatea curentului de $0,1 \mu\text{A}$ – $49,92 \pm 0,92$ mg/ 5 ml de sirop. În regimul de titrare automată cu înregistrarea curbei de titrare și de titrare pînă la intensitatea curentului de $0,1 \mu\text{A}$, în care reacția de oxidare nu s-a inhibat cu soluție tampon acetat, masa Fe (III) în soluțiile de analizat a siropului Ferimax a alcătuit $49,71 \pm 0,42$ mg/ 5 ml și $49,71 \pm 0,36$ mg/ 5 ml respectiv de sirop. Ultimul regim de titrare pînă la intensitatea curentului $0,1 \mu\text{A}$ s-a folosit la inhibarea reacției de oxidare cu soluție tampon acetat, dar mai întâi soluțiile luate pentru analiză a acestui sirop s-au prelucrat cu picături de soluție de KMnO_4 . Masa Fe (III) calculată după rezultatele analizei acestui procedeu a constituit $50,09 \pm 0,45$ mg/ 5 ml de sirop Ferimax. Cuvinte cheie: deficiență de fier, anemie feriprivă, metodă de titrare amperometrică automată cu doi electrozi indicatori, titrator, regim de titrare, procedeu de titrare, inhibarea reacției de oxidare, soluție tampon.

Summary. Methods of quantitative analysis of Fe (III) in two syrups containing one and the same active substance – the macromolecular complex compound of $\text{Fe}(\text{OH})_3$ with polymaltose, have been researched and developed. The solutions were analyzed after the decomposition of this complex compound in the H_2SO_4 medium by the amperometric titration method with two Pt indicator electrodes after the treatment of the Fe (III) analyte solution with excess of KI solution and subsequent titration of ions with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution, with or without the addition of acetate buffer solution. Assay was performed automatically with the titrator «TITRION», using two titration regimes following which the volume of equivalence of the titrant was determined. It was determined that the acetate buffer inhibited the oxidation reaction of Fe (III) with an excess of potassium iodide solution. This was used to study the influence of time on the oxidation reaction in the analysis solutions of Ferrum Lek and Ferimax syrup. Ferrum Lek syrup analysis solutions were analyzed with the titrator by the method of adding acetate buffer, using the titration curve recording regime and the mass of Fe (III) was $49,57 \pm 0,34$ mg/ 5 ml and in the titration regime up to the current intensity of $0,1 \mu\text{A}$ – $49,92 \pm 0,92$ mg/ 5 ml of syrup. In the automatic titration regime with the recording of the titra-

tion curve and titration up to the current of $0,1 \mu\text{A}$, in which the oxidation reaction was not inhibited with acetate buffer, the mass Fe (III) in the solutions to be analyzed of Ferimax syrup was $49,71 \pm 0,42 \text{ mg/ 5 ml}$ and $49,71 \pm 0,36 \text{ mg/ 5 ml}$ of syrup, respectively. The last titration regime up to $0,1 \mu\text{A}$ current was used to inhibit the oxidation reaction with acetate buffer, but first the solutions taken for the analysis of this syrup were processed with drops of KMnO_4 solution. The mass of Fe (III) calculated from the results of the analysis of this procedure was $50,09 \pm 0,45 \text{ mg/ 5 ml}$ of Ferimax syrup.

Key words: iron deficiency, iron-deficiency anemia, automatic amperometric titration method with two indicator electrodes, titrator, titration regime, titration process, inhibition of oxidation reaction, buffer solution.

INTRODUCTION

Iron is an important element of the human body, essential for the proper functioning of many metabolic processes, such as oxygen and electron transport, deoxyribonucleic acid (DNA), steroid hormones and bile acids synthesis, being an integral part of tissue enzymes. Iron deficiency is one of the most widespread forms of malnutrition in the world. A lack of iron in the body lowers the level of hemoglobin in the blood, causing iron deficiency anemia. Although this deficiency is not the only cause of developing anemia, it is certainly the most important [1]. To counter this phenomenon, doctors recommend among other medications, drugs containing the iron (III)-hydroxide polymaltose complex. The purpose of the further presented research is to develop a new method for the quantitative analysis of iron (III) liquid dosage forms applying the automatic amperometric titration method.

MATERIALS AND METHODS

To perform automatic amperometric assay with two Pt indicator electrodes [2], incorporated in a plastic tube, the „TITRION” kit, further titrator, of the company „EKONIS EKSPERT” was used. The external appearance and the general characteristic of this titrator were presented in [3].

Two working regimes of this titrator were used in the study: 1 – titration up to the set point – automatic titration up to the given μA point by the operator of the end point of the current intensity (I , μA) with the automatic measurement of the volume of the titrant, consumed at the titration (volume of equivalence) and 2 – titration curve recording – automatic titration with the total recording of the titration curve, its display on the liquid analyzer screen and the determination of the volume of equivalence of the

titrant with the storage in the titrator’s memory of the last recorded titration curve.

Both working regimes of the titrator are divided into two zones. In the first zone, which is at the beginning of the titration and is beyond the volume of equivalence, the titrator adds the titrant in larger and equal portions over certain time intervals. In the second zone, which is near the equivalence point, the titrator adds the titrant in smaller and equal portions also over certain time intervals [4]. The entire automatic titration process is set and controlled by the operator.

In this publication the electrodes were polarized by 20 mV and the current intensity measurement limit by the titrator was $50 \mu\text{A}$ for the titration of obtained I_2 . In both working regimes of the titrator, a solution with a theoretical concentration of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ equal to $0,01 \text{ mol/l}$ was used. This solution was automatically added to the solution which was dosed at the beginning of the titration (first zone) in portions equal to $50 \mu\text{l}$ every 3 s and near equivalence point $4 \mu\text{l}$ every 4 s .

The Pt indicator electrodes were introduced and left until the next day in the solution with $c(\text{NaOH})=1,0 \text{ mol/l}$ for iodine desorption [2].

In the study were used two syrups sold in pharmacies of Republic of Moldova, Ferrum Lek (manufacturer Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S., Turkey) and Ferimax (manufacturer Bilim Ilac Sanayi Ve Ticaret A.Ş., Turkey). Both syrups contain as an active substance the macromolecular complex compound of iron (III) hydroxide with polymaltose, in an amount of 50 mg/ 5 ml of elemental iron.

Laboratory glassware and instruments: volumetric flasks of different capacities, graduated cylinders, beakers with the capacity of 25 and 50 ml , two automatic pipettes from brand DACpette with the capacity of $100 - 1000 \mu\text{l}$ and $1000 - 5000 \mu\text{l}$. The masses of the studied syrups, as well as the mass of the KIO_3 sample, used for the preparation of the analytical and standard solutions, were weighed into flasks with a capacity of 50 ml or glass vials, using the RADWAG AS 110.RI balance.

Preparation of solutions

All the solutions, which were used in the study, were prepared from reagents, with the qualification „chemical pure”. They were prepared using double-distilled water. To remove volatile reducers from distilled H_2O at the second distillation, several KMnO_4 crystals were added thereto.

The primary standard solution of KIO_3 , with $c(1/6 \text{ KIO}_3)=0,01 \text{ mol/l}$ was thus prepared. The calculated KIO_3 sample with a mass of $0,35667 \text{ g}$ was weighed and dissolved in double-distilled H_2O in a

1 l volumetric flask, brought to volume with H_2O and homogenized. The solution with $\omega(KI)=10\%$ was prepared from KI and the 0,5 % starch solution with mass was prepared from starch according to the requirements described in [5]. The solution with the molar concentration of the equivalent equal to 2,0 mol/l was prepared from fixanals ($c(1/2 H_2SO_4)=0,1$ mol/dm³). The solution with $c(1/2 H_2SO_4)=0,2$ mol/l was prepared by dilution.

Additionally, $KMnO_4$ and acetate buffer auxiliary solutions were used in the study. The first solution was prepared from the calculated and weighed sample of $KMnO_4$ for the preparation of 100 ml of solution with $c(1/5 KMnO_4)=0,02$ mol/l without standardizing it. The second solution was prepared from sodium acetate and concentrated acetic acid. The mass of $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ (5,44 g) was calculated and weighed to obtain a solution with a volume of 200 ml and $c(CH_3COONa)=0,2$ mol/l. The mass of this sample was dissolved in H_2O , 59 ml of concentrated CH_3COOH acid solution was added to the solution obtained and the solution was diluted with H_2O to a volume of 200 ml, obtaining a solution with $pH=3,0$.

The pH of some of the solutions to be analyzed and of those in which the acetate buffer was used, was measured and controlled using an I160M ionometer, connected to a glass indicator electrode and a silver-silver chloride reference electrode.

For the quantitative determination of Fe (III) in the solutions to be analyzed in the studied liquid pharmaceutical forms, the iodometric method of oxidant dosing (substituent titration method) was used. In this method as a titrant the solution of $Na_2S_2O_3$ is used as a secondary standard solution [6, 7, 8]. This solution was prepared from fixanal ($c(Na_2S_2O_3)=0,1$ mol/l), using double-distilled H_2O to which was added Na_2CO_3 with a mass of 0,1 g per l of solution to stabilize it [6, 7]. Solutions with concentrations of the order of 0,01 mol/l were prepared based on the solution with $c(Na_2S_2O_3)=0,1$ mol/l by its dilution. A solution containing the same mass of Na_2CO_3 in one liter of solution was also used for dilution. The standardization of these solutions was carried out in this way.

To different volumes of standard KIO_3 with $c(1/6 KIO_3)=0,01$ mol/l was added 5 ml solution of KIO_3 with $(KI)=10\%$, 2 ml of solution with $c(1/2 H_2SO_4)=0,2$ mol/l. The mixture was allowed to stand for 5 minutes in the dark. The solution was treated by removing an equivalent amount of I_2 , which was then titrated with dilute $Na_2S_2O_3$ solution in the presence of starch as an indicator, added towards the end of the titration, until the blue color disappeared. A microburette with a capacity of 2 ml was

used for dosing, and the titrant concentration was calculated based on the law of equivalents.

Preparation of solutions for the analysis of liquid pharmaceutical forms

The solutions for the analysis of the studied liquid pharmaceutical forms were prepared under equal conditions of volume of syrup, taken for analysis, equal or different volume of solution with $c(1/2 H_2SO_4)=2,0$ mol/l and decomposition temperature of iron (III)-hydroxide polymaltose complex. For this, with the help of an analytical balance, a volumetric flask with a capacity of 50 ml was weighed. With the help of an automatic pipette, 0.7 ml of syrup was added to it, respectively the balloon was closed with the ground stopper and weighed again. The mass of the syrup taken for analysis was determined by the difference, and then its density.

Subsequently, different volumes of solution with $c(1/2 H_2SO_4)=2,0$ mol/l were added to the flask and the flask was introduced into the water bath at a certain temperature and over certain intervals the red-brown color of iron (III)-hydroxide polymaltose complex disappeared, obtaining a color of the yellowish solution, characteristic of Fe (III) sulphate in the case of Ferrum Lek syrup and slightly yellowish with a violet hue in the case of Ferimax syrup. After that, the flask was immediately removed from the bath with hot water, cooled to room temperature under the tap, diluted to the level with distilled H_2O and homogenized.

RESULTS AND DISCUSSION

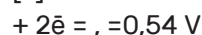
In previous publications [9-11], the quantitative determination of Fe (III) in various pharmaceutical forms was studied, which contained as active substance the macromolecular complex compound of $Fe(OH)_3$ with polymaltose, spectrophotometric method in basic medium. The sample for analysis of the pharmaceutical form was decomposed in the presence of H_2SO_4 and the flask with sample and sulfuric acid solution were introduced into the bath with hot water (100°C), after which Fe (III) was determined quantitatively by spectrophotometric method. Thus in [11] Fe (III) was quantitatively determined with sulfosalicylic acid by the spectrophotometric and iodometric method in the acidic and basic medium for Ferimax syrup and in the basic medium for Ferrum Lek syrup.

The results obtained for Ferimax syrup showed that in the acid medium the mass of Fe (III) in 5 ml of syrup was lower than that declared by the manufacturer, while in the basic medium the results obtained were satisfactory [11]. According to the data in the literature, confirmed by our research, in the basic me-

dium by spectrophotometric method with sulfosalicylic acid can be determined quantitatively Fe (II), Fe (III) or the sum of Fe (II) and Fe (III) in the same sample solution to be analyzed [12-14]. For the acidic medium the question remained open for this syrup. This prompted us to further study the quantitative determination of Fe (III) by automatic amperometric titration method with two Pt indicator electrodes with the titrator in Ferrum Lek and Ferimax syrups, which contain one and the same active substance – iron (III)-hydroxide polymaltose complex.

Upon decomposition of the active substance in the presence of the H_2SO_4 solution from these syrups, Fe (III), sulphate is formed in the final solution, which slightly oxidizes the excess of potassium

iodide, forming molecular iodine [10]. Iodine is hardly soluble in water, but in the presence of excess I^- ions in the solution, the complex ion I_3^- [6, 7] is formed and the reversible oxide-reduction system $I_3^-/3I^-$ appears. When two Pt electrodes polarized with only 10–20 mV are introduced into this solution, current appears [15], the intensity of which depends on the $I_3^-/3I^-$ ratio, because at the titration the following reaction takes place [7]:



For the case when the titrator records the titration curve, the operator at the end of the titration receives information about the general appearance of the curve and determines the volume of equivalence of the titrant [4] (Figure 1).

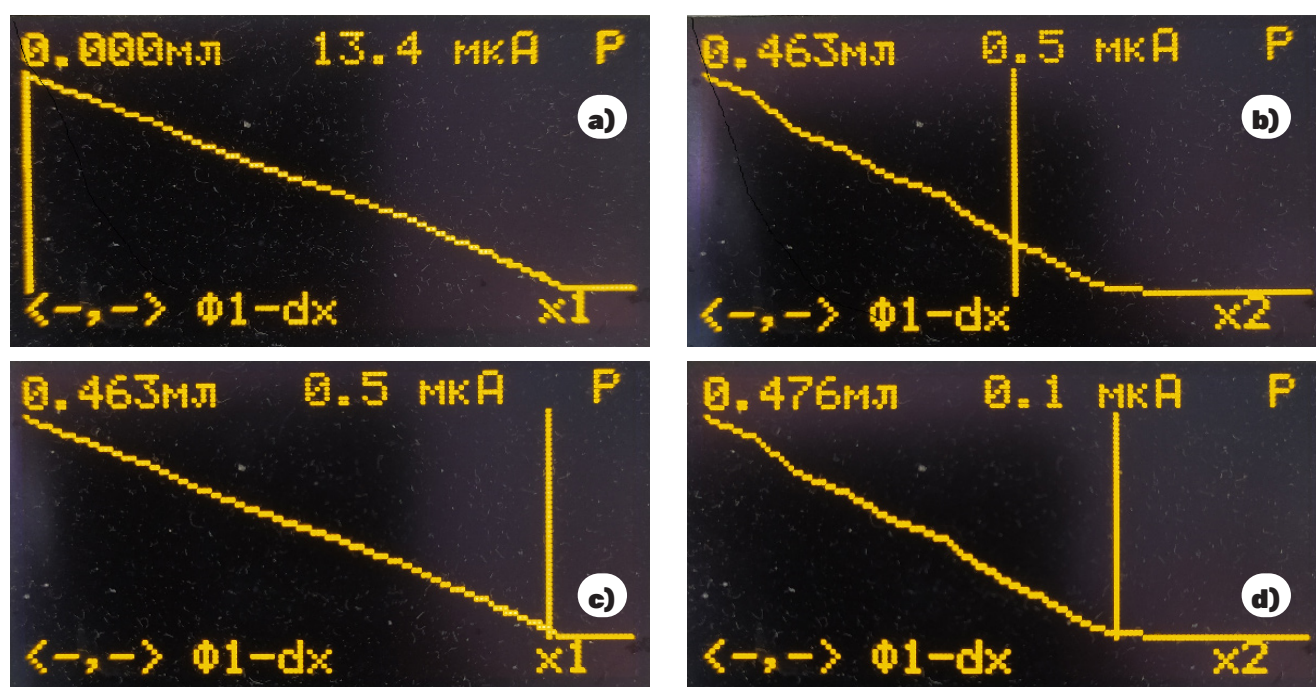


Figure 1. General appearance of a titration curve of a Ferrum Lek syrup test solution (a), determination of the volume of equivalence of $Na_2S_2O_3$ near the equivalence point (b and c) and at the equivalence point (d).

The titration regime with the titrator up to the set point is used in case of knowing the current intensity at the equivalence point. As we can see from Figure 1 the equivalence volume of $Na_2S_2O_3$ was deter-

mined at the current intensity of $0.1 \mu A$. This value of current intensity was used in the titration regime up to the set point with the titrator [4] (Figure 2)





Figure 2. Data obtained at assay of a solution to be analyzed of Ferimax syrup by automatic amperometric method with two Pt indicator electrodes polarized up to 0,1 μA current intensity with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ standardized solution without the addition of acetate buffer: a) at the beginning of titration; b) in the zone farthest from the equivalence point; c) in the zone near the equivalence point; d) the titrant volume at the equivalence point. ($V_0=50,0$ ml; $V_1=2,50$ ml; $m=0,8681$ g; $\rho=1,2404$ g/ml; $F=1,073$)

In the preventive experiments it was established that the acetate buffer solution with pH 3.0 inhibits the oxidation reaction of KI by Fe (III) from the solutions to be analyzed but does not influence the volume of equivalence of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. It was used to inhibit the KI oxidation process after a certain time interval, the influence of time on the KI oxidation process with Fe (III) from the syrup solutions to be analyzed and to decrease the possible slow reactions. For example, the oxidation in acid medium of and with oxygen [7, 16]. For this, to different volumes of solutions for analysis of Fe (III) and H_2O , but a constant volume equal to 5,0 ml of KI solution, over a certain period of time, 5,0 ml of acetate buffer was added, so that the final volume was equal 20,0 ml and the solution obtained was automatically titrated with the titrator using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution as titrant.

In both titration regimes, the titrator gave the possibility to obtain the value of the equivalent volume of titrant, which was used to calculate the unknown mass of Fe (III) (m_x) in both syrups, according to the formula:

in which:

F- correction coefficient of the titrant compared to the theoretical concentration of 0,01 mol/l of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution;

- the titrant's volume of equivalence, ml;

0,5585 - Fe content in mg equivalent to 1 ml of solution with a theoretical $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ concentration of 0,01 mol/l;

- the capacity of the volumetric flask with Fe (III) solution to be analyzed, obtained after the decomposition of $\text{Fe}(\text{OH})_3$ polymaltose complex in the sample taken for the analysis of corresponding syrup, ml;

- the fraction of Fe (III) solution taken for the automatic titration with the titrator of the respective syrup, ml;

m - the mass of the syrup taken to decompose the $\text{Fe}(\text{OH})_3$ polymaltose complex, g;

ρ - the density of the syrup, g/ml.

As a result of many additional experiments with solutions to be analyzed of Ferimax syrup, the influence of some factors on the results of the analysis according to formula (1) was established. These factors are the decomposition temperature of the sample, the acidity of the solution at the decomposition of the sample, the presence in the analyte solution of the reducing agents, the pH of the solution. The influence of these factors on Fe (III) analysis in Ferrum Lek syrup solution was not observed.

In order to elucidate the influence of some factors exposed above, two solutions for the analysis of these two syrups were prepared. In two flasks of the same capacity, 0,7 ml of each syrup was added with an automatic pipette. In the volumetric flask containing Ferrum Lek syrup was added 2,0 ml of solution with $c(1/2 \text{H}_2\text{SO}_4)=2$ mol/l, and in the flask with Ferimax syrup - 3,0 ml of the same acid with the same concentration. Then the volumetric flasks were introduced one by one into water bath and the $\text{Fe}(\text{OH})_3$ polymaltose complex decomposed at a temperature of $\sim 75 - 80^\circ\text{C}$ and the solutions to be analyzed were obtained according to the indications already described.

These solutions were used to study the oxidation reaction of Fe (III) with ions, taken in excess depending on the time of the oxidation reaction, as a result of which the final product is complex ions. In these experiments, 3,00 ml of solution for the analysis of each syrup was taken, 5,0 ml of KI solu-

tion and 7,0 ml of H₂O were added. Over a period of time from the start of the reaction, 5,0 ml of acetate buffer solution with pH=3,0 was added to the reaction mixture to inhibit the oxidation reaction, and ions were automatically dosed with the titrator and

Na₂S₂O₃ solution. The obtained results were used to calculate the amount of substance of Na₂S₂O₃, which was consumed when dosing the solutions after inhibiting the reaction and building the dependence $n(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=f(t)$ (Figure 3).

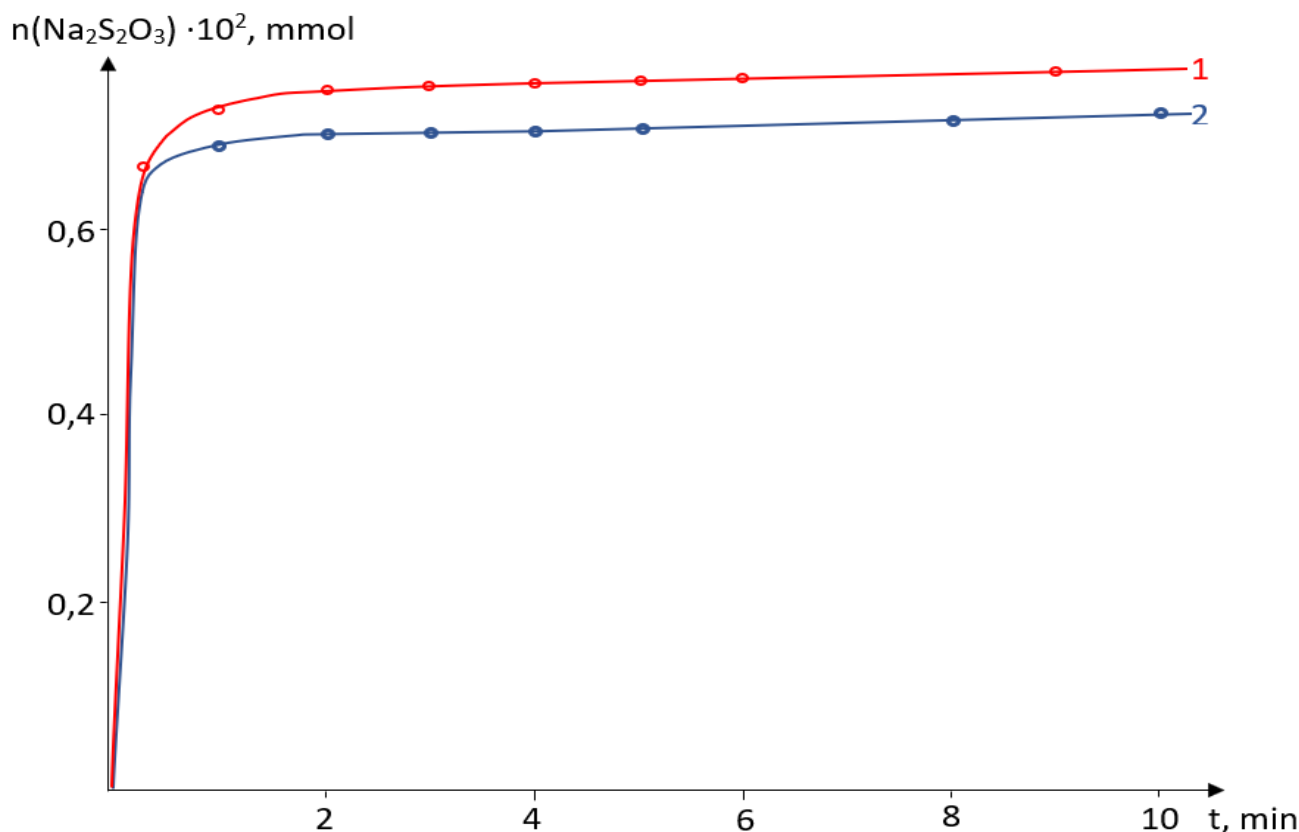


Figure 3. Dependence $n(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=f(t)$ on the oxidation reactions of Fe (III) in the solutions for analysis of Ferrum Lek syrup (1) and Ferimax (2) syrup with KI solution, taken in excess. 1 - $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=0,0106 \text{ mol/l}$; 2 - $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=0,01106 \text{ mol/l}$;

These results were also used to calculate the unknown mass of Fe (III) (m_x) in the solutions to be analyzed for these syrups according to formula (1) depending on the time of the oxidation reaction (Table 1).

Table 1. Results of the automatic titration dosage of complex ions with Na₂S₂O₃ solution as a function of the time of the oxidation reaction of Fe (III) with an excess of ions in the solutions to be analyzed of these two syrups

| No | t, min | a) Ferrum Lek | | b) Ferimax | |
|----|--------|-------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | V(Na ₂ S ₂ O ₃), ml | m _x , mg/ 5 ml | V(Na ₂ S ₂ O ₃), ml | m _x , mg/ 5 ml |
| 1 | 0,3 | - | - | 0,609 | 44,78 |
| 2 | 1,0 | 0,684 | 48,28 | 0,619 | 45,52 |
| 3 | 2,0 | 0,700 | 49,34 | 0,631 | 46,40 |
| 4 | 3,0 | 0,709 | 49,97 | 0,632 | 46,47 |
| 5 | 4,0 | 0,710 | 50,04 | 0,640 | 47,06 |

| | | | | | |
|----|------|-------|-------|-------|-------|
| 6 | 5,0 | 0,711 | 50,11 | 0,637 | 46,84 |
| 7 | 6,0 | 0,713 | 50,25 | - | - |
| 8 | 8,0 | - | - | 0,647 | 47,58 |
| 9 | 9,0 | 0,722 | 51,10 | - | - |
| 10 | 10,0 | - | - | 0,656 | 48,24 |

- a) ($V_0=50$ ml; $V_1=3,00$ ml; $m=0,84655$ g; $\rho=1,2094$ g/ml; $F(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=1,06$)
 b) ($V_0=50$ ml; $V_1=3,00$ ml; $m=0,8591$ g; $\rho=1,2273$ g/ml; $F(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=1,106$)

Figure 3 shows that the components of the oxidation reaction of Fe (III) in the solution of each syrup, taken for analysis, and the ions, taken in excess, react quite quickly. The amount of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ substance consumed in the titration within 3-5 minutes reaches a maximum value and further increases monotonically as the oxidation reaction time increases.

The same result was obtained when calculating the unknown mass of Fe (III) (m_x) in the solutions taken for the analysis of these syrups (Table 1). The monotonous increase in the amount of substance of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ consumed by titration and the unknown mass of Fe (III) (m_x) depending on the time of the oxidation reaction can be explained by the slow oxidation of the and ions with dissolved oxygen [7, 16].

Based on the results obtained in Figure 3 and Table 1 for Ferrum Lek syrup, the oxidation and titration process of the analyte solutions of this syrup was

further used with addition of acetate buffer solution to inhibit the oxidation reaction. After this process, described above, to the reaction mixture at more than 5.0 minutes after the start of the oxidation reaction was added 5.0 ml of acetate buffer solution with pH=3,0 and the ions were automatically dosed with titrator and standardized $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution.

The results obtained in the dosing of the solutions for the analysis of this syrup, with standardized solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and the titrator, using the two titration regimes are presented in Table 2 and 3.

The data in Tables 2 and 3 have been statistically processed and are shown in Table 4. The average mass of Fe (III) in Ferrum Lek syrup was $49,92 \pm 0,34$ (for the automatic titration regime with the recording of titration curve) and $49,92 \pm 0,29$ (for the automatic titration regime up to the point of $0,1 \mu\text{A}$), with a 95% confidence interval.

Table 2. Data for the calculation of the unknown mass of Fe (III) in the solution for analysis of Ferrum Lek syrup at automatic dosing with the titrator and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution by amperometric method with two Pt indicator electrodes with titration curve recording.

| No | V_1 , ml, solution to be analyzed | $V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)$, ml | m_x , mg/ 5 ml |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
| 1 | 1,00 | 0,233 | 48,15 |
| 2 | 1,50 | 0,354 | 49,38 |
| 3 | 2,00 | 0,476 | 49,80 |
| 4 | 2,50 | 0,593 | 49,63 |
| 5 | 3,00 | 0,705 | 49,17 |
| 6 | 3,50 | 0,837 | 50,05 |
| 7 | 4,00 | 0,945 | 49,43 |
| 8 | 4,50 | 1,072 | 49,85 |
| 9 | 5,00 | 1,197 | 50,09 |

($V_0=50$ ml; $m=0,8418$ g; $\rho=1,2026$ g/ml; $F=1,049$)

Table 3. Results of the quantitative analysis of Fe (III) Fe (III) in the solution for analysis of Ferrum Lek

syrup at automatic dosing with the titrator and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution by amperometric method with two Pt indicator electrodes up to the $0,1 \mu\text{A}$ current intensity.

| No | V_1 , ml | $V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)$, ml | m_x , mg/ 5 ml |
|----|------------|-------------------------------------------|------------------|
| 1 | 1,00 | 0,230 | 49,73 |
| 2 | 1,50 | 0,343 | 49,44 |
| 3 | 2,00 | 0,456 | 49,30 |
| 4 | 2,50 | 0,578 | 49,99 |
| 5 | 3,00 | 0,696 | 50,16 |
| 6 | 3,50 | 0,812 | 50,16 |
| 7 | 4,00 | 0,924 | 49,95 |
| 8 | 4,50 | 1,043 | 50,12 |
| 9 | 5,00 | 1,167 | 50,47 |

$(V_0=50,0 \text{ ml}; m=0,8371 \text{ g}; \rho=1,1959 \text{ g/ml}; F=1,084)$

Table 4. Primary statistical processing of experimental data obtained at automatic amperometric dosing with two Pt indicator electrodes of Fe (III) with titrator in Ferrum Lek syrup analysis solutions.

| No | Measure | Value, unit of measurement | |
|----|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| | | with titration curve re-cording | up to the $0,1 \mu\text{A}$ current intensity |
| 1 | Average | 49,57 | 49,92 |
| 2 | Range R= | 1,34 | 1,17 |
| 3 | Relative percent range R,%= | 2,70 | 2,34 |
| 4 | Median deviation | 0,346 | 0,291 |
| 5 | Relative mean deviation | 0,698 | 0,583 |
| 6 | Standard deviation | 0,435 | 0,373 |
| 7 | Relative standard deviation | 0,878 | 0,747 |

Additional experiments showed that in Ferimax syrup analysis solutions with higher acidity than in Ferrum Lek syrup, Fe (III) ions can be determined quantitatively with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution by iodometric method both, with and without the addition of acetate buffer solution to inhibit the oxidation reaction.

This was confirmed in the experiments performed after the following procedure. To different volumes of Ferimax syrup analysis solution 5,0 ml of KI solution with $\omega(\text{KI})=10\%$ was added and the mixture was left to stand for 5 minutes, after which different volumes of H_2O was added so the final volume was equal to 20 ml and the obtained iodine was automatically titrated with solution and titrator, using the two titration regimes. The data obtained by titration and calculation of the unknown mass of Fe (III) (m_x) according to formula (1) are presented in Table 5 and 6.

Comparing the results in Tables 5 and 6 with those in Table 1, where the titration procedure was used with the addition of acetate buffer solution, we concluded that obtaining lower results of the unknown mass of Fe (III) (m_x) in the Table 1 was conditioned by the change in the pH of the solution. Upon inhibition of the oxidation reaction with acetate buffer solution, the pH in the experiments in Table 1 changed from 1.97 to 3.0. Under these conditions, the product of the oxidation reaction could react with some ingredients in the solution to be analyzed in this syrup, because the acetate buffer does not interfere with the titration reaction with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. These ingredients in the Ferimax syrup analysis solution are methylparaben and propylparaben, which have been used as preservatives [17, 18] and can react with oxidants.

Table 5. The results of the quantitative analysis of Fe (III) in the solution to be analyzed of Ferimax syrup by automatic amperometric titration method with two Pt indicator electrodes with automatic recording of the titration curve, without the addition of acetate buffer.

| No | V_1 , ml | $V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)$, ml | m_x , mg/ 5 ml |
|----|------------|-------------------------------------------|------------------|
| 1 | 1,00 | 0,231 | 50,96 |
| 2 | 1,50 | 0,337 | 49,75 |
| 3 | 1,70 | 0,381 | 49,44 |
| 4 | 2,00 | 0,453 | 49,97 |
| 5 | 2,50 | 0,564 | 49,14 |
| 6 | 3,00 | 0,674 | 49,56 |
| 7 | 3,50 | 0,788 | 49,67 |
| 8 | 3,70 | 0,834 | 49,73 |
| 9 | 4,00 | 0,891 | 49,14 |

($V_0=50,0$ ml; $m=0,8624$ g; $\rho=1,232$ g/ml; $F=1,106$)

Table 6. Quantitative analysis of Fe (III) in the solution to be analyzed of Ferimax syrup by automatic amperometric titration method with two Pt indicator electrodes up to 0,1 μA current intensity, without the addition of acetate buffer.

| No | V_1 , ml | $V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)$, ml | m_x , mg/ 5 ml |
|----|------------|-------------------------------------------|------------------|
| 1 | 1,00 | 0,232 | 50,11 |
| 2 | 1,50 | 0,347 | 49,97 |
| 3 | 2,00 | 0,464 | 50,11 |
| 4 | 2,20 | 0,503 | 49,39 |
| 5 | 2,50 | 0,578 | 49,94 |
| 6 | 3,00 | 0,685 | 49,32 |
| 7 | 3,50 | 0,808 | 49,87 |
| 8 | 4,00 | 0,915 | 49,41 |
| 9 | 4,50 | 1,026 | 49,25 |

($V_0=50,0$ ml; $m=0,8681$ g; $\rho=1,2401$ g/ml; $F=1,083$)

To confirm this statement, the procedure of preventive addition, to the solution to be analyzed of Ferimax syrup, of KMnO_4 solution added dropwise as in [8]. In this case, the purple color of the KMnO_4 solution quickly disappeared and this solution was not added, when the purple color was stable for ~ 5 seconds. This solution was further analyzed after the analysis procedure with inhibition of the oxidation reaction of Fe (III) with excess of ions with acetate buffer solution and automatic dosing with titrator of

ions with standardized $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution as described above. The results obtained are shown in Table 7, and the calculation of the unknown mass of Fe (III) (m_x) was performed according to formula (1).

The data for the calculation of the unknown mass of Fe (III) (m_x) in the solutions to be analyzed of Ferimax syrup in Tables 5, 6 and 7 have been statistically processed [19] and are shown in Table 8. For the automatic titration regime with the titrator and the recording of the curve the average mass of Fe (III)

was $(49,71 \pm 0,42)$ mg/5 ml of syrup. The same average mass of Fe (III) of $(49,71 \pm 0,28)$ mg/5 ml of syrup was obtained by automatic titration with the titrator and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution, when the titration regime was used up to the current intensity of $0,1 \mu\text{A}$. This titration regime was also used after preventive treatment of solutions to be analyzed of Ferimax syrup, taken for analysis, with a few drops of KMnO_4 solu-

tion and their automatic titration with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution after the addition of acetate buffer solution to inhibit the oxidation reaction. In the latter case, the mean mass of Fe (III) was $(50,09 \pm 0,45)$ mg/5 ml of syrup. In all three cases (Table 8) the confidence interval was 95%.

Table 7. Data obtained after the preventive treatment of the solutions to be analyzed of Ferimax

syrup with KMnO_4 solution and their subsequent analysis by automatic amperometric titration method with two Pt indicator electrodes up to the current intensity of $0,1 \mu\text{A}$.

| No | V_1 , ml | $V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)$, ml | m_x , mg/ 5 ml |
|----|------------|-------------------------------------------|------------------|
| 1 | 1,50 | 0,358 | 51,03 |
| 2 | 2,00 | 0,472 | 50,46 |
| 3 | 2,50 | 0,584 | 49,95 |
| 4 | 2,75 | 0,649 | 50,46 |
| 5 | 3,00 | 0,697 | 49,68 |
| 6 | 3,20 | 0,756 | 50,52 |
| 7 | 3,50 | 0,806 | 49,24 |
| 8 | 4,00 | 0,937 | 50,09 |
| 9 | 4,50 | 1,039 | 49,37 |

$(V_0=50,0 \text{ ml}; m=0,847 \text{ g}; \rho=1,210 \text{ g/ml}; F=1,072)$

Table 8. Primary statistical processing of experimental data obtained by automatic iodometric dosage of Fe (III) with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and titrator, in the solutions to be analyzed of Ferimax syrup

| No | Measure | Value, unit of measurement | | |
|----|-----------------------------|----------------------------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| 1 | Average | 49,71 | 49,71 | 50,09 |
| 2 | Range R= | 1,82 | 0,86 | 1,79 |
| 3 | Relative percent range R,%= | 3,661 | 1,730 | 3,574 |
| 4 | Median deviation | 0,352 | 0,324 | 0,467 |
| 5 | Relative mean deviation | 0,708 | 0,652 | 0,932 |
| 6 | Standard deviation | 0,545 | 0,357 | 0,589 |
| 7 | Relative standard deviation | 1,096 | 0,718 | 1,176 |

1 – titration with titration curve recording; 2 – titration up to the current intensity of $0,1 \mu\text{A}$; 3 – preventive treatment of the solutions to be analyzed with KMnO_4 solution and titration up to $0,1 \mu\text{A}$ current intensity, in the presence of acetate buffer solution.

CONCLUSIONS

A new method for quantitative determination of Fe (III) by automatic amperometric titration method with two Pt indicator electrodes in Ferrum Lek and Ferimax syrups was elaborated. For analysis of Ferimax syrup the influence of some factors on

the results of the analysis was established, such as the decomposition temperature of the sample, the acidity of the solution at the decomposition of the sample, the presence in the analyte solution of the reducing agents and the pH of the solution. As a result of experiments it was shown that change in the

pH of the solution lead to the inhibition of the oxidation reaction with acetate buffer solution of methylparaben and propylparaben, which have been used as preservatives. The influence of these factors on Fe (III) analysis in Ferrum Lek syrup solution was not observed. The elaborated method can be recommended for the determination of iron in liquid pharmaceutical forms.

REFERENCES

1. INACG (International Nutritional Anemia Consultative Group), WHO (World Health Organization), UNICEF (United Nations Childrens Fund) – Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia, editors: Rebecca J. Stoltzfus, Michele L., 1998, 39;
2. Songina OA, Zakharov VA. Amperometriche-skoie titrovane [Amperometric titration]. 3rd ed. Moscow: Khimiia; 1979. 304 p. Russian.
3. Oprea V, Valica V, Nistorica M, Cheptanaru C, Oprea S, Automatic amperometric titration method for quantitative determination of zinc oxide in ointments, The Moldovan Medical Journal, 2020, vol.63, №1, p.15-20;
4. Titrator «TITRION». Komplekt dlia avtomaticheskogo amperometriche-skogo titrovania: Rukovodstvo po ekspluatatsii [Titrator "TITRION". Kit for automatic amperometric titration: Manual]. Moscow; 2015. Russian.
5. Farmacopeea Română. Editia a X-a, Editura medicală – București, 1993, 1315 p. Romanian.
6. Alekseev VN. Kolichestvennyi analiz [Quantitative analysis]. 4th ed. Moscow: Khimiia; 1972. p. 337. Russian.
7. Zolotov luA, Osnovy analiticheskoi khimii [Fundamentals of Analytical Chemistry]. Vol.1, 5th ed., Academia Publishing Centre: Moscow, Russia, 2012, p. 257, 258. Russian.
8. The chinese pharmacopeia, 2010, English Edition, vol.2, p.651 – 653
9. Oprea V, Cheptănar C, Valica V, Nistorică M, Re-miș V. Photometric determination of Fe (III) with sulfosalicylic acid using the standard addition method in oral drops Ferropol. Curierul medical, April 2016; vol.59, N2, p.11-14;
10. Oprea V, Valica V, Cheptănar C, Oprea S, Determinarea cantitativă a Fe (III) în forme farmaceutice solide și lichide prin metoda iodometrică de dozare a oxidanților [Quantitative determination of Fe (III) in solid and liquid pharmaceutical forms by the iodometric dosage method of oxidants], Revista farmaceutică a Moldovei, Chișinău 2018, nr.1-4, p. 27-30;
11. Oprea V, Cheptănar C, Nistorică M., Gîza C, Valica V. Quantitative analysis of the macromolecular complex of iron (III) hydroxide with polymaltose in liquid dosage forms, The Moldovan Medical Journal, 2018, vol.61, №1, p.24. Romanian;
12. Oprea V, Cheptănar C, Valica V. Analiza fotometrică a Fe în forme farmaceutice solide. [Photometric analysis of Fe in solid pharmaceutical forms] Revista farmaceutică a Moldovei, 2014, nr.3-4:53. Romanian;
13. Oprea V, Cheptănar C, Valica V, Nistorică M, Re-miș V. Determinarea ferului cu acidul sulfosalicylic în comprimate de Feroplect prin metoda fotometrică a adaosului standard. [Iron analysis from Feroplect tablets using the photometric method of standard addition with sulfosalicylic acid], Revista farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2015, nr.1-2, p. 28-31. Romanian;
14. Sharlo G. Metody analiticheskoy himii [Analytical chemistry methods]. Kolichestveny analiz neorganicheskikh soedineniy/ Perevod s frantsuzskogo yazyka [Anorganic qualitative analysis/ translated from French]. S dopolneniyami Yu.Yu. Lure. M. Izd. „Himiya”, 1965; p. 976. Russian;
15. Iuing G, Instrumental'nye metody khimicheskogo analiza [Instrumental methods of chemical analysis. M. Izd. „Mir”, 1989; p. 361. Russian;
16. Akhmetov NS, Obshchaia i neorganicheskaia khimia [General and inorganic chemistry], M. Izd. „Asaema”, 2001; p. 638. Russian;
17. Guideline on Excipients in the dossier for application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (EMA/CHMP/QWP/396951/2006).
18. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use (EMA/CHMP/SWP/272921/2012);
19. Roman L., Bojita M., Sandulescu R. – Validarea metodelor de analiză și control [Validation of analysis and control methods], Editura medicală 1998, 129-132.

AUTHORS' ORCID IDS

Vasile Oprea

<https://orcid.org/0000-0001-9273-7613>

Vladimir Valica

<https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>

Mihai Nistorica

<https://orcid.org/0000-0001-9433-6055>

Constantin Cheptanaru

<https://orcid.org/0000-0003-3281-6613>

Serghei Oprea

<https://orcid.org/0000-0002-5620-5131>

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU: 620.3:621.3.035.221.328.2:616-07:616-08

NANOPARTICULE MAGNETICE, VEHICULE PENTRU DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT VECTORIZAT: METODE DE SINTEZĂ ȘI FUNCȚIONALIZARE

MAGNETIC NANOPARTICLES, VEHICLES FOR DIAGNOSIS AND VECTOR TREATMENT: METHODS OF SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION

Eugen Diug, Cristina Ciobanu, Nicolae Ciobanu, Diana Guranda, Mihail Anton, Svetlana Fiodorova

Catedra de tehnologie a medicamentelor,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: eugen.diug@usmf.md

Rezumat. În ultimile decenii, un interes deosebit pentru cercetători, îl prezintă nanoparticulele magnetice de oxid de fier (NPM FeO) deoarece sunt una dintre cele mai promițătoare particule în aplicații clinice de diagnostic și terapeutic. NPM FeO pot fi acoperite cu diferite materiale organice și anorganice iar superparamagnetismul prezentat de acestea permite direcționarea către site-ul activ prin ghidaj din exterior. Prezintă interes metodele de sinteză a NPM FeO care permit obținerea de nanoparticule cu proprietăți scontate. În acest articol sunt descrise diferite metode de sinteză a NPM FeO cum ar fi: chimice, fizice, biologice și funcționalizarea nanoparticulelor.

Cuvinte cheie: nanoparticule magnetice, metode de sinteză, chimice, fizice, biologice, funcționalizare.

Summary. In recent decades, a special interest for researchers is presented by magnetic iron oxide nanoparticles (MFeONP) because they are one of the most promising particles in clinical diagnostic and therapeutic applications. MFeONP can be covered with various organic and inorganic materials and the superparamagnetism presented by them allows targeting to the active site by external guidance. Of interest are the MFeONP synthesis methods that allow obtaining nanoparticles with expected properties. This article describes different methods of MFeONP synthesis such as: chemical, physical, biological and nanoparticle functionalization.

Keywords: magnetic nanoparticles, synthesis methods, chemical, physical, biological, functionalization.

INTRODUCERE

Substanțele la scară nanometrică, cunoscute în mod obișnuit ca „nanomateriale”, întotdeauna au atras atenția cercetătorilor. Printre aceste diferite tipuri de nanomateriale, pe parcursul ultimelor două decenii, un interes deosebit a fost acordat nanomaterialelor magnetice (NPM), fapt dovedit de o creștere considerabilă a numărului de lucrări științifice consacrate acestor materiale. Nanoparticulele magnetice de oxid de fier (NPM FeO) au ocupat o poziție centrală în studiile imagistice; ca vehicule de medicamente pentru transportul la țintă; diagnostic de cancer, ateroscleroză etc. De fapt, aceștia sunt agenți excelenți „teranostici”, unii fiind în curs de studii clinice.

Oamenii de știință au demonstrat un interes deosebit pentru proprietățile materialelor magnetice la scara nanometrică [33, 38]. NPM FeO sunt destul de diferite de celelalte nanomaterialele cu dimensiuni în intervalul de la un micrometru până la câțiva nanometri și sunt una dintre cele mai promițătoare

sisteme în aplicații clinice de diagnostic și terapeutic (teranostic). NPM FeO pot fi acoperite cu diferite materiale organice și anorganice iar superparamagnetismul prezentat de acestea permite direcționarea către site-ul activ (țintă) prin ghidaj din exterior [1].

Cele mai importante proprietăți dintre NPM FeO care pot fi exploatate pentru aplicații medicale sunt superparamagnetismul, efect magnetocaloric, particule mici și suprafață specifică mare care poate fi ușor funcționalizată [43]. Proprietățile magnetice sunt legate de miezul NPM FeO, de aceea efectul superparamagnetismului depinde de dimensiunea nanoparticulelor și este observat în general pentru NPM FeO cu dimensiunea de până la 100 nm. Aceste particule sunt magnetizate atunci când se aplică un câmp magnetic din exterior (CME) și își pierd magnetizarea în absența câmpului, prin urmare, împiedicând gruparea NPM FeO [28, 39].

Efectul magnetocaloric este o proprietate importantă a unor NPM FeO care își pot schimba temperatura în funcție de existența CME. Această caracte-

ristică combinată cu o suprafață mare raportată la volum permite schimbul eficient de căldură cu mediul, făcând posibilă cea mai recentă terapie împotriva cancerului, respectiv hipertermia [39, 49].

Câmpul magnetic le face foarte atractive pentru aplicații biomedicale. Controlul asupra metodelor de sinteză și funcționalizare a suprafeței NPM permite de a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice, stabilitatea și soarta lor biologică. Pentru aplicare în scopuri farmaceutice și biomedicale, NPM FeO ar trebui să aibă dimensiuni în intervalul 50–160 nm și valori mari de magnetizare. Acoperirile de suprafață au ca scop să asigure stabilitatea, biocompatibilitatea și localizarea specifică la locul țintă [5, 32].

NPM FeO prezintă o instabilitate intrinsecă la depozitare pe anumite perioade de timp, deoarece aceste nanoparticule tind spre aglomerare, reducerea energiei asociate cu raportul mare suprafață la volum. NPM FeO necapsulate sunt foarte reactive și predispuse la oxidare ușoară în condiții ambientale dăunătoare comportamentului magnetului. O abordare, sub acest aspect, este de a acoperi nanoparticulele magnetice cu straturi de agenți de stabilizare organici sau anorganici care oferă stabilitatea și funcționalizarea ulterioară în funcție de ținta aplicării. După funcționalizarea suprafeței NPM FeO pot fi utilizate ca catalizatori, biomarkeri etc. [24, 35].

Scopul lucrării a constat în elucidarea aspectelor specifice de sinteză și funcționalizare a nanoparticulelor magnetice ca vehicule pentru diagnostic și tratamentul vectorizat.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru a identifica cele mai relevante cercetări în acest context au fost procesate revistele de specialitate din bibliotecile electronice: Google Scholar, Science Direct, Pubmed, Scopus, MedLine. Cuvintele cheie folosite în filtrarea surselor bibliografice s-au referit la: nanoparticule magnetice vehicule pentru diagnostic și tratamentul vectorizat, metode de sinteză și funcționalizare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Clasificarea NPM. În funcție de natura materialului de acoperire deosebit: NPM acoperite cu nanosilice; lipide de tip veziculă; polimeri și NPM superparamagnetice.

Nanoparticule magnetice acoperite cu silice. NPM cu silice sunt nanomateriale magnetice învelite în nanosilice ($n\text{SiO}_2$). Aceste NPM sunt inerte chimic, posedă proprietăți magnetice excelente, sunt non-toxice și termostabile. O metodă comună de modificare a materialelor pe bază de siliciu pentru

a produce potențialul de funcționalizare organică este reacția cu compuși organosilani [20, 47]. NPM sunt studiate și aplicate pe scară largă ca vehicule pentru medicamente, eliberare controlată și pot fi administrate prin inhalare, transdermic sau injectare (figura 1). Suprafața NPM $n\text{SiO}_2$ poate fi modificată cu grupările $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ sau $-\text{OH}$ pentru a o face funcțională și posibilitatea interacțiunii cu alte molecule scontate de a fi transportate la locul de acțiune [15, 19, 41].

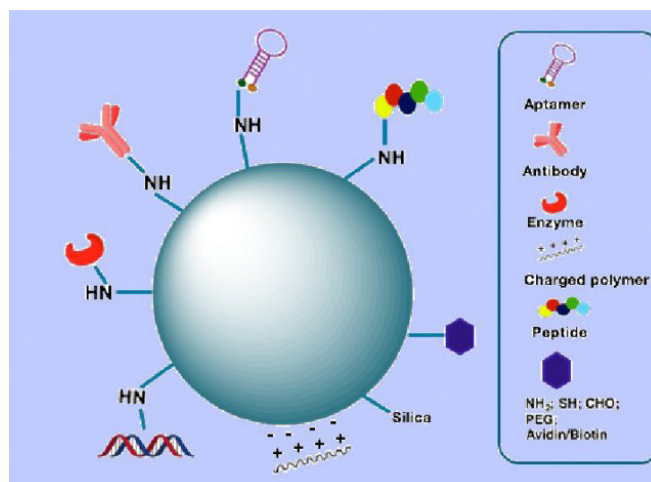


Figura 1. Ilustrarea schematică a funcționalizării de suprafață a NPMnSiO2 cu peptide, anticorpi, aptameri, enzime, fragmente de ADN și alte grupe funcționale [16].

Nanoparticule magnetice acoperite cu lipide/Nanoparticule magnetice de tip veziculă.

Când particulele magnetice sunt înconjurate de straturi duble de fosfolipide, se formează o structură coloidală, care este de obicei descrisă ca „lipozomi magnetici”. Lipozomii magnetici au fost propuși și utilizați pentru a descrie un complex de fosfolipide de oxid de fier la scară nanometrică. Nanoparticulele magnetice acoperite cu lipide sunt adesea preparate folosind metode de microemulsie și emulsii multiple. Practic, emulsiile sunt folosite ca microreactoare pentru sinteza nanoparticulelor magnetice acoperite cu lipide, cu corpurile de oxid de fier ca miezuri. Un lipozom magnetic clasic este compus dintr-un corp de oxid de fier cu un diametru de aproximativ 14 nm ca miez și un strat dublu fosfolipidic acoperit la suprafață. Cavitata internă a acestui tip de lipozom este aproape complet ocupată de particule de oxid de fier. Prin urmare, acest tip de lipozom magnetic poate prezenta o concentrație mare de oxid de fier în corp (raportul de masă dintre corpul de oxid de fier și fosfolipide) pentru a asigura o citotoxicitate ridicată (figura 2). [2, 3, 34].

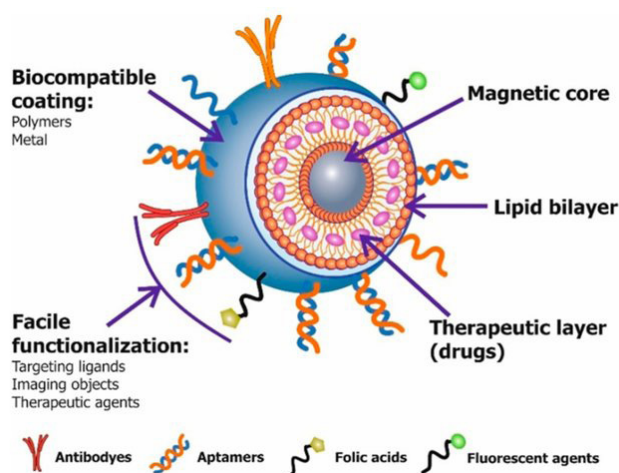


Figura 2. Ilustrarea schematică a unei structuri de NPM multifuncțională de tip veziculă cu diferite moduri de acoperiri, liganzi țintă și agenți de imagistică. https://www.researchgate.net/publication/336201166_Implication_of_Magnetic_Nanoparticles_in_Cancer_Detection_Screening_and_Treatment/figures?lo=1

Nanoparticule magnetice acoperite cu polimer. Intersecția domeniilor materialelor polimerice și nanomaterialelor anorganice a produs nanocompozite polimerice. NPM sunt predispuse la aglomerare din cauza energiei de suprafață mari și a suprafeței specifice mari, ceea ce face dificilă dispersarea uniformă în polimeri, ceea ce limitează foarte mult cercetarea și aplicarea acestora. Prin urmare, modificarea polimerului este o modalitate eficientă de a ameliora acest fenomen. În prezent, prepararea purtătorilor de medicamente polimeri magnetici are două metode: modificarea legăturii covalente chimice și auto-asamblarea. Odată cu aprofundarea cercetării, mulți cercetători au modificat grupuri active (grupe amino, grupări sulfo etc.) pe suprafața purtătorilor de NPM și au împachetat biomolecule cu proprietăți funcționale sensibile la stimul pe purtător, care se bazează pe NPM. Pe aceasta au fost construite o serie de sisteme inteligente de nano-medicamente cu eliberare controlată, formând un sistem de transport de medicament polimer magnetic receptiv [11, 50].

Nanoparticule de oxid de fier superparamagnetice (SPION). Oxidul de fier este cea mai importantă parte a nanomaterialelor magnetice, incluzând în principal Fe_3O_4 și Fe_2O_3 . Datorită rotației de mare viteză a electronilor nepereche în afara nucleului de fier, se generează un vector net de magnetizare, astfel încât poate produce paramagnetism puternic. Când dimensiunea nanoparticulelor de oxid de

fier este mai mică decât un anumit prag la valoarea limită, va prezenta superparamagnetism. În același timp, forța coercitivă și magnetizarea de saturație vor fi reduse. Odată ce particula este sub acțiunea câmpului magnetic, poate fi magnetizată rapid, iar magnetismul va dispărea rapid după îndepărtarea câmpului magnetic. SPION acoperit cu un înveliș biocompatibil, stabilizator este o nanoparticulă cu Fe_3O_4 și $\gamma-Fe_2O_3$ ca miez de cristal, cu un diametru de 10-100 nm; poate produce magnetism puternic într-un câmp magnetic relativ slab, iar magnetismul său va dispărea odată cu retragerea CME. [9, 21, 46].

Metode de sinteză a NPM FeO. Căile sintetice de obținere a NPM FeO sunt selectate cu scopul de a controla forma, stabilitatea și tendințele de dispersie. Metodele de obținere a NPM FeO pot fi clasificate în: metode chimice (90%); metode fizice (8%); și metode biologice (2%). Dintre cele mai utilizate metode pot fi numite: metoda de co-precipitare (28%); metoda hidrotermală (26%); formarea de microemulsii (20%) metoda discompunerii termice (9%), piroliza indusă de laser (14%); metoda biologică mediată de proteine (66%); metoda biologică mediată de bacterii (21%) și a. (figura 3). [22, 28, 37, 40].

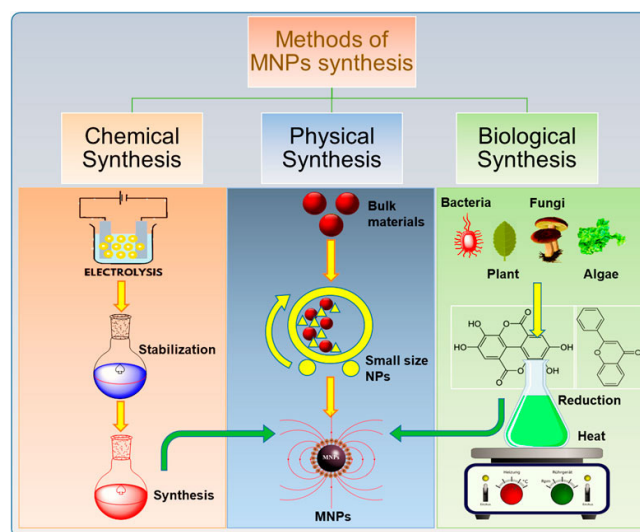


Figura 3. Ilustrarea schematică a fluxurilor tehnologice de obținere a NPM. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.629054/full>

▪ **Metode chimice de obținere a NPM FeO: Tehnica co-precipitării.** Cea mai simplă și eficientă cale chimică de a obține particule magnetice este tehnica co-precipitării. Oxizii de fier, sub forma magnetitei (Fe_3O_4) sau maghemitei ($\gamma-Fe_2O_3$), sunt preparați prin „îmbătrânirea” amestecurilor stoichiometrice de săruri feroase și ferice în mediu apos alcalin.



Magnetita nu este foarte stabilă și este sensibilă la oxidare ceea ce duce la formarea maghemitei ($-Fe_2O_3$). Principalul avantaj al procesului de coprecipitare este că se pot sintetiza o cantitate mare de

nanoparticule; totuși controlul distribuției dimensiunilor particulelor este limitat (figura 4).

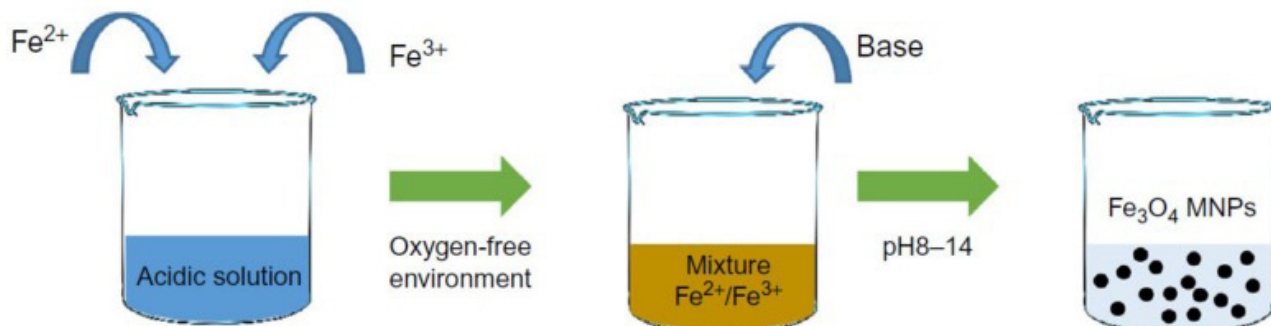


Figura 4. Schema sintezei nanoparticulelor magnetice de oxid de fier utilizând metoda co-precipitării [3].

În acest exemplu, precursorii (cloruri de Fe^{2+} + / Fe^{3+} , sulfați sau nitrați) sunt dizolvați într-o soluție acidă. Apoi, se adaugă o bază puternică pentru a crește pH-ul > 8 într-un mediu neoxidant. Metoda de coprecipitare clasică generează o distribuție largă a dimensiunilor. Sinteza unor nanoparticule de oxid de fier cu dimensiuni uniforme se poate face în nano-reactori sintetici și biologici, ca structuri micelare în solvenți non-polari, cuști de proteine de apoferritină, dendrimere, ciclodextrine și lipozomi [48].

Co-precipitarea este o metodă cea mai adecvată de obținere a NPM FeO din soluție apoasă conținând $Fe(II)$ și $Fe(III)$ prin adăugarea unei baze în condiții anaerobe la temperaturi ambientale sau ridicate. Prin urmare, modificarea condițiilor procesului men-

ționat anterior este cheia în controlul în comportamentul de dispersie al NPM FeO. Astfel, dimensiunea și forma SPION-urilor pot fi adaptate cu succes de starea pH-ului, a forței ionice, a temperaturii, a naturii sărurilor utilizate și raportul de concentrație $Fe(II)/Fe(III)$. [30, 45].

Procedeu de descompunere termică. Precursorii organometalici (exemplu, glucuronatul de fier) se descompun în solvenți organici folosind surfactanți ca agenți de acoperire în condiții anaerobe și este o abordare foarte diversă pentru sinteza NPM FeO. Descompunerea termică contribuie la obținerea controlului asupra dimensiunii, formei și comportamentului la dispersie a NPM FeO (figura 5).

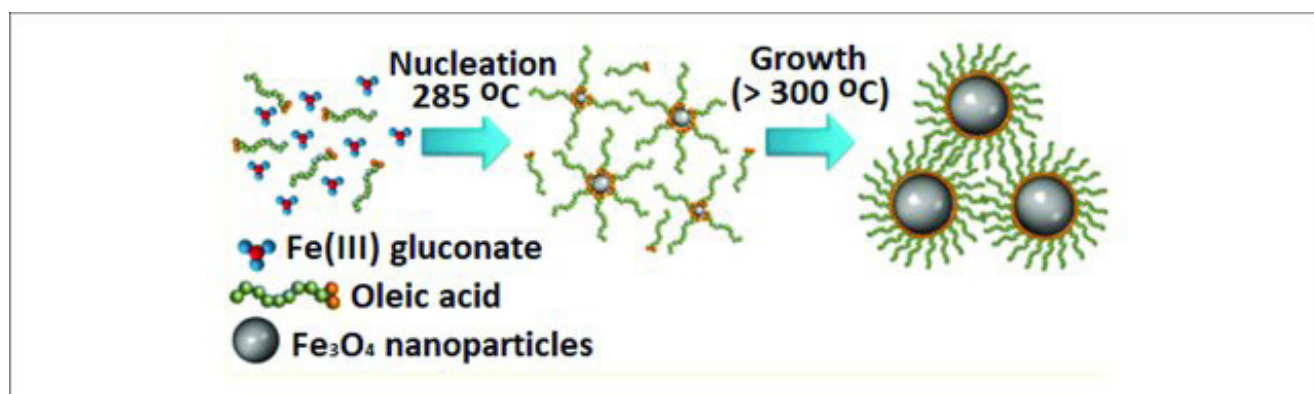


Figura 5. Descompunerea termică a glucuronatului de fier (III) pentru a sintetiza nanoparticule de Fe_3O_4 superparamagnetice [36].

Condițiile de reacție, de exemplu temperatura, durata expunerii și îmbătrânirea pot fi, de asemenea, vitale pentru controlul dimensiunii și morfologie. Temperatura de recoacere este un alt factor

care permite controlul dimensiunii și mărimii, distribuția și anume dispersia NPM FeO. NPM FeO monodispersate în intervalul de dimensiuni de 6–20 nm au fost obținute prin descompunerea $Fe(CO)_5$

catalizată de polimer. Precursorii care conțin metal zerovalent precum $\text{Fe}(\text{CO})_5$ conduc inițial la formarea de nanoparticule metalice urmată de oxidare cu obținerea de NPM FeO monodisperse de înaltă calitate [36].

Metoda hidrotermală. Calea hidrotermală sau solvotermală este una dintre cele mai multe metode de succes pentru prepararea nanoparticulelor magnetice și pulberi ultrafine. În general, sinteza hidrotermală este însoțită de temperaturi mai ridicate ($125\text{--}250^\circ\text{C}$) la presiuni foarte mari ($0,3\text{--}4\text{ MPa}$). Nanoparticule magnetice pulverulente de oxid de fier cu diametrul de 40 nm au fost obținute folosind calea hidrotermală (140°C). Concentrația precursorilor controlează dimensiunea și distribuția acestora. O creștere a concentrației precursorilor cu restul variabilelor menținute constante duc la particule sferice ($15,6\text{--}4\text{ nm}$). Metoda hidrotermală este preferată față de alte metode din cauza avantajelor sale de a produce NPM de formă și dimensiuni scontate, cu cristalinitate ridicată și compoziție consistentă [31].

Metoda polioli. Metoda polioli este o abordare sintetică în fază lichidă pentru NPM FeO în alcooli multivalenți și condiții specifice de fierbere. Etilenglicolul este cel mai simplu reprezentant al familiei polioliilor și, pe baza aceasta, polioli cuprind o serie de glicoli: dietilen glicol, trietilen glicol, tetraetilen glicol până la polietilen glicol. Polietilen glicolul este disponibil într-o gamă largă de greutatea moleculare iar produsul respectiv poate conține până la 100.000 grupări etilenă; alte exemple din această familie sunt propanediolul, butandioliolul, pentandioliolul, glicerolul și pentaeritritolul și anumiți carbohidrați. Polioliul este o abordare foarte promițătoare de sinteză a NPM FeO , având potențialul de utilizare în imagistică prin rezonanță magnetică. Motivul succesului metodei polioliilor este că toți acești polioli sunt comparabili cu apa și chelații; polioli se coordonează instantaneu la nucleele formate și aceasta permite un control excelent al formei, dimensiunii particulelor, dispersitatea și distribuția particulelor. Îndepărtarea polioliilor se poate realiza cu ușurință prin spălare repetată cu apă simplă, schimbătoare de coordonare precum carboxilații, aminele etc. și recoacerea termică [10].

Metoda de sinteză a NPM prin intermediul microemulsiilor. Când doi solvenți nemiscibili sunt amestecați împreună, are loc formarea unei dispersii izotrope stabilă termodinamic care este definită ca microemulsie cu prezența unui strat interfacial al moleculelor de surfactant. Surfactantul este o moleculă amfifilă jucând rolul de a reduce tensiunea interfacială apă-ulei pentru a da o soluție transparentă. Tehnica de microemulsie are mai multe avantaje în comparație cu alte strategii sintetice. De exemplu,

cu utilizarea unui echipament simplu pot fi sintetizate o mare varietate de nanomateriale cu un control excelent asupra dimensiunii, formei și compoziției. Microemulsiile de apă-în-ulei se formează atunci când micropicături (până la 50 nm) de apă înconjurate de un monostrat de molecule de surfactant sunt dispersate în faza continuă a unei hidrocarburi [10].

Metoda Sol-Gel. Procesul sol-gel este o cale umedă adecvată pentru sinteza oxizilor metalici nanostructurați. Această metodă se bazează privind hidroxilarea și condensarea precursorilor moleculari în soluție, generând un „sol” de particule nanometrice. „Solul” este apoi uscat sau „gelificat” prin îndepărtarea solventului sau prin reacție chimică pentru a obține o rețea tridimensională oxid metalic. rețea. Proprietățile gelului depind foarte mult de structura creată în timpul etapei sol a procesului sol-gel. Solventul folosit este în general apă, dar precursorii pot de asemenea, să fie hidrolizată de un acid sau bază. Cataliza de bază induce formarea unui gel coloidal, în timp ce cataliza acidă dă o formă polimerică a gelului. Aceste reacții sunt efectuate la temperatura camerei; alte tratamente termice sunt necesare pentru a obține starea cristalină finală.

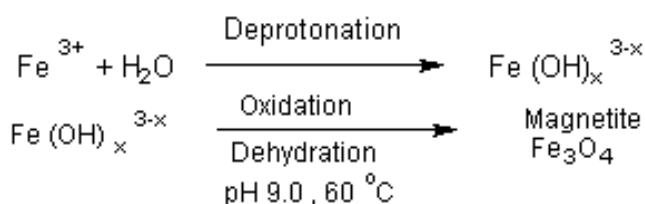


Figura 6. Ilustrarea schematică a mecanismului de formare a magnetitei în mediu basic [17].

În figura 6 este prezentat un mecanism de reacție de formare a magnetitei prin tehnica sol-gel. Ordinea magnetică în sistemul sol-gel depinde de fazele formate și de volumul particulelor [32].

▪ **Metode fizice de obținere a NPM FeO .** Metodele fizice constau în abordări „de sus în jos” și „de jos în sus”. În abordarea de sus în jos, materialele în vrac sunt rupte în particule de dimensiuni nanometrice, adică prin măcinarea cu bile de înaltă energie. Este dificil să se obțină NPM de forma și dimensiunea dorită prin zdrobire mecanică. În cazul abordării de jos în sus, particulele fine, bine dispersate și la scară nanometrică pot fi obținute decât abordarea de sus în jos. Exemplul de abordare de jos în sus este evaporarea cu laser. Unele alte metode fizice, cum ar fi metoda de explozie a sârmei și metoda de condensare a gazului inert, sunt, de asemenea, utilizate pentru a obține NPM.

Metoda de măcinare cu bile/Metoda mecanică. Măcinarea cu bile este o abordare de sus în jos a producerii de NPM din materialul în vrac. Este un

proces simplu și convenabil care implică măcinarea mecanică a particulelor cu textura grosieră în particule cu textura fină. Principiul de lucru este foarte simplu; materiile prime sunt închise într-un mic vas cilindric gol, care conține multe bile de oțel ca mediu de măcinare. Bilele aplică energie cinetică materialului solid ca urmare a ciocnirilor continue dintre bile de oțel și materialele solide, ceea ce are ca rezultat o pulbere de dimensiuni nano/micro. Raportul bile la pulbere, dimensiunea bilelor, viteza de vibrație și timpul de măcinare sunt principalii factori care afectează procesul de formare a cristalelor de dimensiune nano/micro. Principalul dezavantaj al acestui proces este contaminarea produsului. Particulele au o distribuție largă a dimensiunilor în comparație cu cele sintetizate prin metode chimice [32].

Evaporare cu laser. Evaporarea cu laser este o abordare de jos în sus în care nanoparticulele se formează prin condensare din faza lichidă sau gazoasă. Evaporarea cu laser numită și ablație cu laser este o tehnică simplă în care se aplică laser de înaltă energie pentru producerea de NPM. Această metodă este, de asemenea, potrivită pentru producerea de NPM FeO. În acest proces, particulele cu textura grosieră (în intervale de dimensiuni μm sau mm) sunt selectate ca materii prime și sunt evaporate sub focalizarea fasciculului laser. Materialul este plasat în partea de jos a unei celule scufundate într-o soluție lichidă și vizat de raza laser focalizată. Iradierea materialului într-o soluție are loc printr-un fascicul laser. Vaporii materialului sunt răciți în fază gazoasă și ca urmare are loc o condensare și nucleare rapidă care duc la formarea de nanoparticule. Această metodă este eficientă din punct de vedere al costurilor și nu necesită nici un produs chimic scump și nu produce deșeuri periculoase, ca în metodele de chimie umedă [4].

Metoda de explozie a firului. Tehnica exploziei cu sârmă este o nouă tehnică fizico-chimică, care este un proces sigur și curat pentru sintetizarea NPM. Această metodă este un proces extrem de productiv într-o singură etapă, care nu necesită pași suplimentari, cum ar fi separarea NPM din soluție și retratarea produselor secundare. Această metodă a fost folosită anterior pentru a prepara NPM FeO pentru îndepărtarea arsenului din apă. Este sigur pentru mediu și necesită energie minimă pentru a produce nano pulberi mai puțin contaminate. NPM produse prin această metodă nu sunt monodispersate. Pirolizele cu spray și laser sunt metode specifice ai tehnologiei cu aerosoli, procese chimice continue care permit o rată mare de producție a nanoparticulelor. Prin piroliza cu spray, o soluție de săruri ferice și un agent reducător în solvent organic este spray-at într-o serie de reactori, unde soluția de aerosoli condensează și solventul se evaporă. Reziduul uscat rezultat este format din particule ale căror dimensiuni depinde de mărimea

inițială a picăturilor originale [23,44].

Metoda biologică de obținere a NPM FeO. Sinteza biologică a nanomaterialelor metalice prin resurse vegetale este în prezent în curs de dezvoltare și una dintre cele mai cercetate. Sinteza NPM mediată de plante este cea mai modernă opțiune pentru cercetători. Pot fi folosite ca materie primă diferite părți ale plantelor, inclusiv țesut, extracte, sucuri și alte părți ale plantelor proaspete. Așa numitele „*metode verzi*” sunt ecologice, sigure, non-toxice și sunt de mare importanță în aplicații biomedicale (figura 18). Resurse biologice, inclusiv microorganisme, enzime, ciuperci și extracte de plante au fost utilizate ca materii prime alternative ecologice pentru sinteza nanoparticulelor [14].

Sinteza de NPM asistată de ciuperci. Ciupercile sunt surse bogate de metaboliți secundari și biomoleculare active care sunt foarte esențiale pentru sinteza NPM. Unele specii de fungi precum *F.oxysporum* secretă proteine, polimeri și enzime care contribuie la producerea de NPM. Acești constituenți îmbunătățesc randamentul și stabilitatea NPM. S-a constatat că, mai multe specii de ciuperci au capacitatea de a sintetiza NPM folosind resturi extracelulare de aminoacizi. De exemplu, suprafața drojdiei conține acid glutamic și acid aspartic cu proprietăți reducătoare. Au fost folosite micelii de *R.oryzae* pentru sinteza de nano-conjugate de aur prin reducerea *in situ* a acidului cloroauric (HAuCl_4) în mediu acid (pH 3). S-a constatat că biomasa de ciuperci la expunerea în AgNO_3 , în mediu acid sintetizează intracelular nanoparticule [13].

Sinteza de NPM asistată de bacterii. Sinteza de NPM asistată de bacterii are loc în două moduri: abordări *extracelulare* și *intracelulare*. Sinteza extracelulară a NPM are avantaj față de metoda intracelulară deoarece se cere mai puțin timp și nu este necesitatea de colectare a NPM din organisme. Bacteriile conțin enzima, reductaza în interiorul celulei care catalizează reducerea ionilor metalici în NPM. Anumite specii de bacterii, precum *D.radiodurans* are activitate antioxidantă mare și este foarte rezistentă la radiații și stres oxidativ. Astfel, le face favorabile pentru utilizare în sinteza „verde” a NPM de Au din forma sa ionică. Aceste NPM de Au au rezentat stabilitate înaltă în timp și proprietăți antibacteriene înalte. De asemenea, au fost folosite și alte specii de bacterii, cum ar fi, *Leptothrix* pentru sinteza NPAu prin reducerea sării de aur în soluție apoasă. S-a remarcat că acea sare de aur a fost redusă cu reziduuri de guanină ale moleculelor de ARN și 2-deoxi guanozină. [25, 26, 42].

Sinteza de NPM asistată de plante. Sinteza asistată de plante a NP-urilor este mai eficientă în ceea ce privește obținându-se un randament mai mare decât sinteza microbiană. Plantele au mai mulți metaboliți și substanțe biochimice (de ex. polifenoli) care pot funcționa ca agent stabilizator și reducător

În sinteza a NPM biogene. Sinteza mediată de plante a NP este ecologică (evitând utilizarea substanțelor chimice toxice) și economică. NPM obținute din surse vegetale s-au dovedit a fi mult mai stabile decât cele formate din microbi și ciuperci. Sinteza de NPM mediată de plante poate fi clasificată în trei grupe: extracelulară, intracelulară și prin fitochimice. Metoda extracelulară este folosită atunci când extractul din plantă este utilizat ca material inițial. Sinteza intracelulară are loc în interiorul celulelor țesutului vegetal prin implicarea enzimelor intracelulare. După sinteza, NPM sunt recuperate prin ruperea peretelui celular. Sinteza NP-urilor din extractul de plantă este comparativ o metodă mai ieftină și are ca rezultat un randament mai mare datorită prezenței unei cantități mai mari de substanțe fitochimice în extractul de plantă care poate stabiliza sau reduce ionii metalici în NP metalice (figura 7). Sinteza mediată fitochimic a NP nu este un proces obișnuit, deoarece necesită cunoștințe despre fitochimia particulară necesară pentru sinteza NPM stabilizate [14].

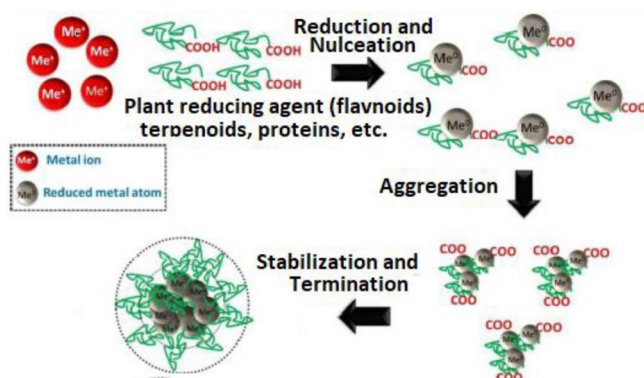


Figura 7. Sinteza NPM mediată de plante care prezintă o reducere și o stabilizare de către metaboliții secundari prezenți în extractele de plante [6, 29]

Plantele și/sau părțile lor s-au dovedit a fi benefice față de celelalte procese biologice precum microbiene sau resurse enzimatiche. Plantele sunt resurse naturale disponibile pentru sinteza biologică de NPM datorită conținutului de substanțe reducătoare, de exemplu acid citric, acid ascorbic, flavone, enzime brute precum dehidrogenaze, reductaze care joacă un rol important în sinteza biologică a nanoparticulelor [6, 29].

Funcționalizarea și stabilizarea nanoparticulelor magnetice NPM FeO au suprafețe hidrofobe cu un raport mare suprafață-volum în absența unui material de acoperire a suprafeței. Aceste particule se aglomerează și formează grupuri mari datorită interacțiunilor hidrofobe între particule, rezultând particule de dimensiuni mari. Aceste clustere prezintă atracții puternice dipol-dipol magnetic cu un

comportament feromagnetic. Fiecare dintre ele intră în câmpul magnetic al vecinului când două grupuri mari de particule se apropie unul de altul. În plus, față de activarea forțelor atractive între particule, fiecare particulă se află în câmpul magnetic al vecinului și primește magnetizare în continuare. Magnetizarea reciprocă are loc datorită aderenței particulelor magnetice rămase ceea ce rezultă proprietăți de agregare crescute. Deoarece particulele sunt atrase magnetic, pe lângă cele obișnuite de flocluație, modificarea suprafeței este adesea indispensabilă. Un strat de densitate mare este adesea de dorit pentru a stabili NPM FeO. A prevenia agregarea stabilizatorului de particule la scară nanometrică, un surfactant sau un polimer este de obicei adăugat în momentul de sinteză. Majoritatea acestor polimeri aderă la suprafețe în amod specific substratului. Stabilizatorii care previn agregarea sunt, în general, surfactanți (oleat de sodiu, dodecilamina, carboximetilceluloză sodică). Materialele cu acoperire polimerică pot fi clasificate ca sintetice sau naturale. Exemple de polimeri sintetici sunt: polietilenglicol, poli(alcool vinilic), acid poli(lactic-co-glicolic), poli(vinil-pirolidonă), poli(etilen-co-vinil acetat), etc. Sisteme polimerice naturale includ utilizarea de gelatină, dextran, chitosan etc. [7, 8, 10]. Datorită faptului că aplicațiile biomedicale ale NPM au nevoie de cerințe speciale pentru a controla acțiunea interfacială, funcționalizarea suprafețelor NPM este indispensabilă. Funcționalizarea este un proces util pentru îmbunătățirea stabilității coloidale în medii biologice complexe care afectează recunoașterea moleculară (figura 8).

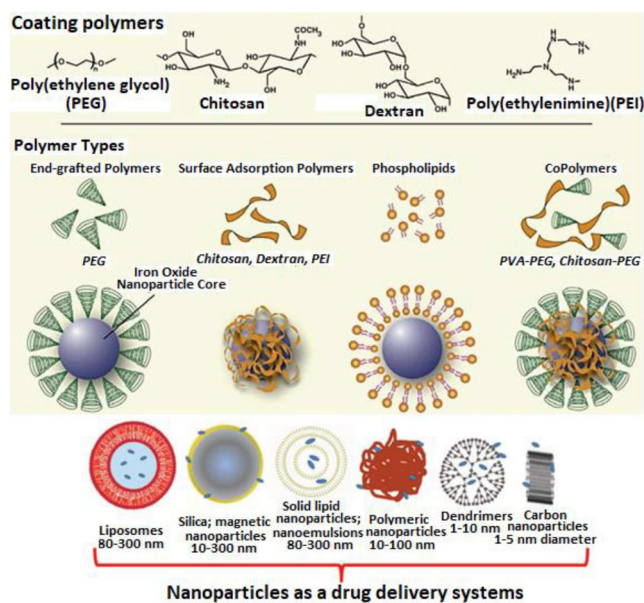


Figura 8. Ilustrarea schematică a funcționalizării NPM FeO [31].

Pentru a îmbunătăți stabilizarea în solvenți ne-aפושי, NPM sunt de obicei acoperite cu un strat de hidrocarbură. În schimb, aplicațiile biomedicale necesită NPM hidrofili și biocompatibile. Adăugarea ligandului, schimbul de ligand și acoperirea cu silice hidrofilă sunt cele mai utilizate metode importante pentru funcționalizarea suprafeței; straturile organice și anorganice vor crește stabilizarea și rezistența la oxidare în apă sau aer umed [12, 31].

CONCLUZII

În funcție de natura materialului de acoperire deosebim NPM acoperite: cu nanosilice; polimeri; lipide de tip veziculă și NPM superparamagnetice. Căile sintetice de obținere a NPM FeO sunt selectate cu scopul de a controla, forma, și imprima stabilitate stabilitate tendințelor de dispersie. Metodele de obținere a NPM FeO pot fi clasificate în: metode chimice (90%); metode fizice (8%); și metode biologice (2%). Dintre metodele chimice de sinteză prezintă interes: tehnica co-precipitării; metoda hidrotermală; metoda poliol; metoda Sol-Gel. Aceste metode permit obținerea de nanoparticule cu forma și mărimea scontată. Sinteza NPM mediată de plante este cea mai modernă opțiune pentru cercetători. Este o metodă ecologică, sigură, non-toxică și este de mare importanță biomedicală. Datorită faptului că aplicațiile biomedicale ale NPM au nevoie de cerințe speciale pentru a controla acțiunea interfacială, funcționalizarea suprafețelor NPM este indispensabilă.

BIBLIOGRAFIE

- Ahmed, N., Fessi, H., and Elaissari, A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. In: *Drug Discovery Today*. 2012, no. 17, pp. 928–934. doi: 10.1016/j.drudis.2012.03.010
- Akbaba H., et al., Synthesis and characterization of cationic lipid coated magnetic nanoparticles using multiple emulsions as microreactors. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2017. 426: p. 518–524.
- Alonso J. et al. Magnetic Nanoparticles, Synthesis, Properties, and Applications. In: *Magnetic Nanostructured Materials*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. 2018, pp. 1–40.
- Amendola V., and Meneghetti, M. Laser Ablation Synthesis in Solution and Size Manipulation of noble Metal Nanoparticles. In: *Chem. Phys.* 2009, 11, pp. 3805–3821. doi:10.1039/b900654k
- Bansal, R., et al. Relaxin-coated superparamagnetic iron-oxide nanoparticles as a novel theranostic approach for the diagnosis and treatment of liver fibrosis. In: *J. Hepatol.* 2017, 66:S43. doi: 10.1016/S0168-8278(17)30348-3
- Baranwal A., et al. Phytofabricated metallic nanoparticles and their clinical applications. In: *RSC Adv.* 2016, 6, 105996–106010. doi: 10.1039/c6ra23411a
- Baresel, C. et al. Functionalized magnetic particles for water treatment. In: *Heliyon*. 2019, 5, e02325.
- Castelló J. et al. Chitosan (oralginate)-coated iron oxide nanoparticles: a comparative study. In: *Coll Surfaces A Physicochem Eng Aspects*. 2015, 468, pp. 151–158
- Chan J., et al., MRI detection of endothelial cell inflammation using targeted superparamagnetic particles of iron oxide (SPIO). In: *Clinical and translational medicine*, 2017. 6 (1): p. 1.
- Chen Z., et al. Synthesis, functionalization, and nanomedical applications of functional magnetic nanoparticles. In: *Chin. Chem. Lett.* 2018, 29, 1601–1608. DOI: 10.1016/j.ccllet.2018.08.007
- Chowdhuri A., et al., Carbon Dots Embedded Magnetic Nanoparticles @Chitosan @Metal Organic Framework as a Nanoprobe for pH Sensitive Targeted Anticancer Drug Delivery. In: *ACS applied materials & interfaces*, 2016. 8, (26): pp. 16573–16583.
- Cristea, C., Tertis, M.; Galatus, R. Magnetic nanoparticles for antibiotics detection. In: *Nanomaterials*. 2017, 7, 119
- Das S.K., Das A.R., Guha A.K, Gold nanoparticles: microbial synthesis and application in water hygiene management. In: *Langmuir*. 2009, 25 (14), pp. 8192–8199.
- Dauthal P., Mukhopadhyay M., Noble metal nanoparticles: plant-mediated synthesis, mechanistic aspects of synthesis, and applications. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 2016, 55 (36), pp. 9557–9577.
- Fathy, M., et al., Silica-coated iron oxide nanoparticles as a novel nano-radiosensitizer for electron therapy. In: *Life sciences*, 2019. 234: p. 116756.
- Gomes Maria C., et al., The Role of Surface Functionalization of Silica Nanoparticles for Bioimaging. In: *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2016, 9, (4). doi: 10.1142/S1793545816300056
- Hasany S.F. et al. Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles. In: *Nanosci. Nanotechnol.* 2013, 2, pp. 148–158, doi:10.5923/j.nn.20120206.01.
- He Y., et al., Hyaluronic acid-modified hydrothermal lysyn the sized iron oxide nanoparticles for targeted tumor MR imaging. In: *Biomaterials*, 2014, vol. 35, no. 11, pp. 3666–3677,

19. Hou H., et al., Controlled Release of Dexamethasone From an Intravitreal Delivery System Using Porous Silicon Dioxide. In: *Investigative ophthalmology & visual science*, 2016, 57(2): pp. 557-566.
20. Jafarzadeh, M., et al., Synthesis and characterization of fluconazole-functionalized magnetic nanoparticles as a catalyst for the synthesis of 3-aryl and 3-amino-imidazo [1, 2-a] pyridines. In: *RSC Advances*, 2015, 5(53): pp. 42744-42753.
21. Kandasamy G. and D. Maity, Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for in vitro and in vivo cancer nanotheranostics. In: *International journal of pharmaceuticals*, 2015, 496, (2): pp. 191-218.
22. Kandasamy R. A novel single step synthesis and surface functionalization of iron oxide magnetic nanoparticles and thereof for the copper removal from pigment industry effluent. In: *Separation Purification Technol.* 2017, 188, 458-467. doi: 10.1016/j.seppur.2017.07.059
23. Kawamura G., et al. Production of Oxidation-Resistant Cu-Based Nanoparticles by Wire Explosion. In: *Scientific Rep.* 2015, 5, pp. 1-8. doi:10.1038/srep18333
24. Kovár, D., et al. Preparation and characterisation of highly stable iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. In: *J. Nanomater.* 2017:7859289. doi: 10.1155/2017/7859289
25. Kunoh T., et al. Green synthesis of gold nanoparticles coupled with nucleic acid oxidation, ACS Sustain. In: *Chem. Eng.* 2017, 6 (1), pp. 364-373.
26. Li L. et al. Whittaker, A.K. Functional magnetic porous silica for T1-T2 dual-modal magnetic resonance imaging and pH-responsive drug delivery of basic drugs. In: *Nanotechnology*, 2016, 27, 485702. doi:10.1088/0957-4484/27/48/485702.
27. Li, X., et al., Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications. In: *Journal of biomedical materials research. Part A.* 2016, 104(5): pp. 1285-1296.
28. Lin L., et al. Synthesis of iron oxide nanoparticles in microplasma under atmospheric pressure. In: *Chem. Eng. Sci.* 2017, 168, pp. 360-371. doi: 10.1016/j.ces.2017.05.008
29. Makaro V. V., et al. Biosynthesis of stable iron oxide nanoparticles in aqueous extracts of *Hordeum vulgare* and *Rumex acetosa* plants. In: *Langmuir*, 2014, 30, pp. 5982-5988. doi: 10.1021/la5011924
30. Mascolo M., Pei, Y., and Ring, T. (). Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large pH window with different bases. In: *Materials*, 2013,6, 5549-5567. doi: 10.3390/ma6125549
31. Mohammad Reza et al. Guideline for Effectively Synthesizing and Characterizing Magnetic Nanoparticles for Advancing Nanobiotechnology. In: *Sensors*, 2020, 20, 2554; doi:10.3390/s20092554 www.mdpi.com/journal/sensors
32. Mohammed, L., et al. Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: a review. In: *Particuology*, 2017, 30, pp. 1-14. doi: 10.1016/j.partic.2016.06.001
33. Monsalve, A., et al. Poly (lactic acid) magnetic microparticle synthesis and surface functionalization. In: *IEEE Magn. Lett.*, 2017, 8, pp. 1-5. doi: 10.1109/LMAG.2017.2726505
34. Oliveira R., et al., Triggered release of paclitaxel from magnetic solid lipid nanoparticles by magnetic hyperthermia. In: *Materials science & engineering*. 2018, 92: pp. 547-555
35. Pang, Y.L. Research progress on iron oxide-based magnetic materials: synthesis techniques and photocatalytic applications. In: *Ceramics Int.*, 2016, 42, pp. 9-34. doi:10.1016/j.ceramint.2015.08.144
36. Patsula Vitalii et al. Superparamagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles: Synthesis by Thermal Decomposition of Iron(III) Glucuronate and Application in Magnetic ACS Appl. In: *Mater. Interfaces*. 2016, 8, 11, pp. 7238-7247, <https://doi.org/10.1021/acssami.5b12720>.
37. Rajiv P., et al. Synthesis and characterization of biogenic iron oxide nanoparticles using green chemistry approach and evaluating their biological activities. In: *Biocatalysis Agricult. Biotechnol.* 2017, 12, pp. 45-49. doi: 10.1016/j.bcab.2017.08.015
38. Riaz, S., Naseem, S., and Han, X.. Citric acid coated iron oxide nanoparticles— structural and magnetic properties. In: *IEEE International Magnetism Conference*. 2015 doi: 10.1109/INT-MAG.2015.7157349
39. Rikken, R.S.M. et al. Manipulation of micro- and nanostructure motion with magnetic fields. In: *Soft Matter*. 2014, 10, pp. 1295-1308.
40. Sathya K., Saravanathamizhan, R., and Baskar, G.. Ultrasound assisted phytosynthesis of iron oxide nanoparticle. In: *Ultrasonics Sonochem.* 2017, 39, pp. 446-451. doi: 10.1016/j.ultsonch.2017.05.017
41. Shin T., et al., Silica-Coated Magnetic Nanoparticles Decrease Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Migratory Activity by Reducing Membrane Fluidity and Impairing Fo-

- cal Adhesion. In: *Nanomaterials*. 2019. 9, (10).
42. Singh A. et al. Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review. In: *Biotechnology Reports* 25 (2020) e00427
 43. Smith, M. et al. Synthesis, transfer, and characterization of core-shell gold-coated magnetic nanoparticles. In: *MethodsX*. 2019, 6, pp.333–354.
 44. Song K., et al. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Prepared by Electrical Wire Explosion for Arsenic Removal. In: *Powder Technol.* 2013, 246, pp. 572–574. doi:10.1016/j.powtec.2013.06.023
 45. Surowiec Z., et al. Synthesis and characterization of iron oxide magnetic nanoparticles. In: *Nukleonika*, 2017, 62, pp. 73–77. doi: 10.1515/nuka-2017-0009.
 46. Talluri S. and R. Malla, Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) for Diagnosis and Treatment of Breast, Ovarian and Cervical Cancers. In: *Current drug metabolism*, 2019. 20, (12): pp. 942–945.
 47. Tedesco, A.D., et al., Functionalization of mesoporous silica nanoparticles with organosilanes: experimental evidence of the interaction between organic groups and silica surface. In: *Current Organic Chemistry*, 2017. 21,(24): pp. 2434–2444.
 48. Wulandari I. O., et al., Characteristics and Magnetic Properties of Chitosan-coated Fe₃O₄ Nanoparticles prepared by Ex-situ Co-precipitation Method. In: *Rasayan Journal of Chemistry*, 2017, V. 10, no. 4 pp. 1348–1358. DOI: 10.7324/RJC.2017.1041907 <https://www.researchgate.net/publication/320830270>.
 49. Yang, Y. et al. Doxorubicin-conjugated heparin-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for combined anticancer drug delivery and magnetic resonance imaging. In: *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2016, 12, pp.1963–1974.
 50. Zhang P., et al. Dendrimer-assisted Hydrophilic Magnetic Nanoparticles as Sensitive Substrates for Rapid Recognition and Enhanced Isolation of Target Tumor Cells. *Talanta*, 2016, 161, pp. 925–931. doi:10.1016/j.talanta.2016.08.064

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

- Eugen Diug
<https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>
- Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>
- Nicolae Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>
- Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
- Mihail Anton
<https://orcid.org/0000-0002-1733-0693>
- Svetlana Fiodorova
<https://orcid.org/0000-0003-2251-0776>

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU: 616.36-002-08

STUDIUL MANAGEMENTULUI
HEPATITEI VIRALE C

STUDY OF THE MANAGEMENT OF VIRAL
HEPATITIS C

Ludmila Anghel, Scutari Corina, Valeriu Dubcenco, Elena Bodrug, Rodica Peredelcu
Catedra de farmacologie și farmacie clinică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: anghel.ludmila@usmf.md

Abstract. Viral hepatitis C (VHC) is one of the leading causes of chronic liver disease and the overall prevalence of infection in 2019 has been estimated at approximately 1%. The aim of this study was to investigate the efficacy and tolerability of different antiviral drugs in the treatment of VHC. Data on the treatment of VHC in the National Programme for the Control of Viral Hepatitis were analysed. The clinical study was conducted in the Hospital for Infectious Diseases *Toma Ciorbă* during 2020-2021. The use of treatment with direct-acting antivirals is successful, with a failure rate of less than 0.5%, but also more than 6% among genotype 3. For patients resistant to the treatment regimens used in the National Programme, the use of genotype-specific treatment, as recommended by the European Association for the Study of the Liver (EASL), is required. Based on the study of disease records, the Declatasvir + Sofosbuvir and Sofosbuvir + Ribavirin regimens for chronic VHC show treatment efficacy of about 98% and 87.3 respectively for 12-24 weeks.

Key words: viral hepatitis, management, antiviral drugs.

Rezumat. Hepatita virală C (HVC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției în 2019 a fost estimată la aproximativ 1%. Scopul studiului este cercetarea eficienței și tolerabilității diferitor preparate antivirale în tratamentul hepatitei virale C. Au fost analizate datele privind tratamentul hepatitei virale C în cadrul Programului Național pentru controlul hepatitelor virale. Studiul clinic a fost efectuat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* pe parcursul anilor 2020-2021. Utilizarea tratamentului cu antivirale cu acțiune directă este de succes, rata eșecului fiind mai puțin de 0,5%, dar totodată mai mult de 6% în rândul genotipului 3. Pentru pacienții rezistenți la schemele de tratament utilizate în cadrul Programului Național este necesar tratamentul genotipic specific, conform recomandărilor Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL). În baza studiului fișelor clinice de boală, schemele de terapie cu Declatasvir + Sofosbuvir și Sofosbuvir + Ribavirină pentru HVC manifestă eficacitate de circa 98% și 87,3 respectiv, timp de 12-24 săptămâni.

Cuvinte cheie: hepatita virală, management, preparate antivirale.

INTRODUCERE

Hepatita virală C (HVC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, datorită răspândirii largi și endemice, morbidității și mortalității crescute, a ratei mari de invaliditate în urma cronicizării infecției. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției cu VHC în 2019 a fost estimată la aproximativ 1% [9]. În fiecare an, în diferite zone geografice apar peste 100000 de cazuri de hepatită fulminantă, 400000 cazuri de hepatită cronică, 700000 cazuri de ciroză hepatică și 300000 cazuri de carcinom hepatic primar. Orga-

nizația Mondială a Sănătății avertizează că hepatita virală afectează 400 de milioane de persoane la nivel global și, având în vedere dimensiunea epidemiei, oricine și oricând poate fi în pericol. În același timp, se estimează că aproximativ 95% dintre persoanele cu hepatită nu sunt conștiente de infecția lor. Prin realizarea testării la marșerii hepatitelor virale, persoana infectată poate fi ușor diagnosticată [4].

Utilizarea noului tratament cu antivirale cu acțiune directă (DAA) în hepatita virală C, are un răspuns viral susținut de 95-100%, acesta fiind un argument pentru continuarea Programului Național privind controlul hepatitei virale C pentru anii 2017-2021, în Republica Moldova. Morbiditatea populației prin

hepatite acute și cronice are consecințe socio-economice extrem de grave. Impactul economic al morbidității prin hepatite virale în Republica Moldova în anii 2007–2020 a constituit 962 541 mii lei. Prejudiciul economic prevenit ca urmare a realizării programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, pentru perioada anilor 2007–2020, a constituit 809 323 mii lei. Bugetul programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, în anii 2007–2020, a constituit 78 138 mii lei [5, 10].

La nivelul asistenței medicale primare, CNAM finanțează un șir de servicii acordate de medicul de familie împreună cu echipa sa, inclusiv investigații de laborator, eliberarea biletelor de trimitere la medicul infecționist. Bolnavii de hepatită și ciroză hepatică beneficiază și de medicamente compensate (acidum ursodeoxycholicum, silymarinum). În cazul spitalizării, CNAM achită cheltuielile pentru cazurile tratate [10]. De menționat că, datorită efectuării măsurilor de profilaxie în cadrul Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale, s-a obținut stabilizarea incidenței prin hepatită cronică și ciroză hepatică cu tendință spre diminuare. Întrucât nu există un vaccin eficient, problema primordială este diagnosticarea precoce a hepatitelor virale și inițierea tratamentului antiviral care ar contribui la eradicarea virusului la un număr mare de pacienți [6, 7].

SCOPUL LUCRĂRII

Studierea eficienței și tolerabilității diferitor preparate antivirale în tratamentul HVC.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost analizate datele privind tratamentul hepatitei virale C în cadrul Programului Național pentru controlul hepatitelor virale. Studiul clinic a fost efectuat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* pe parcursul anilor 2020 – 2021.

Datele clinice au fost colectate din 80 fișe medicale, precum și foi de tratament. O parte dintre pacienții diagnosticați cu hepatita virală C, mai ales cei cu forme simptomatice, active sau severe de afecțiune au fost internați în spital, iar cei cu forme ușoare și asimptomatice au fost monitorizați prin ambulatoriul de specialitate. Pacienții din studiu au fost selectați ținând cont de complianța acestora, posibilitatea programului vizitelor pe o perioadă de aproape un an de zile, disponibilitatea de a efectua investigații de laborator și/sau examene serologice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În Republica Moldova, de regulă, măsurile de combatere și prevenire a hepatitelor virale sunt stipulate în Programele Naționale aprobate prin hotărâri

ale Guvernului Republicii Moldova. Ca urmare a realizării primelor trei programe, dar și prezentului Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017–2021 (aprobat prin hotărârea Guvernului nr. 342 din 26.05 2017), se observă o tendință vădită de diminuare a morbidității prin hepatite virale. Din totalul hepatitelor virale parenterale, pe parcursul anilor doar ponderea HVC acute se majorează de la 18,3% în anul 1997 până la 67,1% în 2017 [9, 10].

Pentru diminuarea morbidității prin hepatite virale parenterale este primordială stabilirea corectă a diagnosticului lor. În acest context, prezentul program prevede dezvoltarea serviciilor de laborator și de screening al HVC cu determinarea genotipului VHC, în deosebi la persoanele din grupele cu risc sporit. Genotipul VHC 1b este tipul predominant în Republica Moldova, în timp ce genotipurile 2, 3 și 4 sunt cu frecvențe mai mici (1–2%). Populația cea mai afectată este între 25–49 de ani și nu există nicio diferență după gender [5].

Controlul și combaterea hepatitelor virale parenterale nu pot fi eficiente fără măsuri de tratament oportune. Datele recente sugerează că riscul de hepatita cronică virală C și mortalitatea legată de patologia hepatică este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică la care s-a obținut eradicarea VHC, comparativ cu pacienții netratați și respondenți virusologici ne-susținuți, în special în prezența cofactorilor de morbiditate hepatică, cum ar fi sindromul metabolic, consumul nociv de alcool și/sau coinfecția cu virusul B [2].

Pentru a reduce morbiditatea hepatitei virale acute și a prevalenței hepatitei cronice, a cirozei și a cancerului hepatic primar, Ministerul Sănătății, în colaborare cu Centrul Național pentru Sănătate Publică din Republica Moldova, a dezvoltat mai multe programe naționale începând cu anul 1997 [5].

Primele trei programe au inclus terapia pe bază de interferon (Pegases) și ribavirină (Copegus), însă rezultatele tratamentului au fost nesatisfăcătoare, cu rata de vindecare sub 60%, intoleranță crescută, prezența efectelor nefaste și rata eradicării joasă [3, 7, 8]. Al patrulea Program Național pentru combaterea hepatitelor virale B, C și D, desfășurat pe parcursul anilor 2017–2021 a inclus tratamentul cu antivirale cu acțiune directă (DAA) [5]. Ținta majoră a DAA o constituie proteinele cu importanță vitală în procesul de replicare al VHC. Mecanismul de acțiune al substanțelor antivirale este nemijlocit corelat cu ciclul vital și replicativ al VHC [9].

Antiviralele cu acțiune directă (DAA: direct-acting antivirals) se clasifică în 3 grupuri:

1. Inhibitorii proteazei NS3/4A (glecaprevir, gra-

- zoprevir, paritaprevir, simeprevir, voxilaprevir)
- Inhibitorii proteinei NS5A (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir)
 - Inhibitorii ARN-polimerazei NS5B, ARN dependente:
 - inhibitori polimerazici nucleotidici/nucleozidici (NPIs) – sofosbuvir (analog nucleozidic);

b) inhibitori polimerazici non-nucleozidici (NNPIs) – dasabuvir [4].

La momentul actual, cu scop de a asigura eficiența, scăderea rezistenței, răspunsul virusologic susținut (RVS) și complianța la tratament, preparatele antivirale sunt produse sub forma tabletată, în diferite asocieri cu doze fixe (tabelul 1) [3].

Tabelul 1. Doze și regim de administrare a preparatelor antivirale în HVC [1, 9]

| Medicația | Doza fixă: | Forma de administrare |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| SOF/VEL | 400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir | 1 comprimat/zi în timpul/în afara meselor |
| GLE/PIB | 300 mg glecapresvir 120 mg pibrentasvir | 3 comprimate/zi în priză unică, la masă 1 comp: 100 mg+40mg |
| SOF/VEL/VOX | 400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir 100 mg voxilaprevir | 1 comprimat/zi |
| SOF/LDV | 400 mg sofosbuvir 90 mg ledipasvir | 1 comprimat/zi |
| GZR/EBR | 100 mg grazopresvir 50 mg elbasvir | 1 comprimat/zi |
| OBV/PTV/r +DSV | 12.5 mg ombitasvir 75 mg paritaprevir 50 mg ritonavir 250 mg dasabuvir | 2 comprimate/zi în priză unică de (OBV/PBV/r) 2 comprimate/zi de DSV, dimineața și seara |

Elaborarea și utilizarea DAA poate fi considerată un progres major al farmacologiei moderne, rata eradicării fiind posibilă în 95-100% cazuri, în funcție de gradul fibrozei, genotip și tratamentul administrat anterior.

În total 15.754 de pacienți au primit tratament antiviral cu DAA în cadrul programului național până în luna iunie 2020. Toți pacienții au urmat întreaga schemă de tratament conform indicațiilor medicale. Testele PCR cantitative au fost disponibile la 12 săptămâni sau după finalizarea tratamentului pentru 100% pacienți [2].

Au fost utilizate două scheme de tratament: una pangenotipică, care includea daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) și o schemă specifică pentru genotipul 1 (cu incidența cea mai mare în Republica Moldova) care constă din ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF) [5]. Respectiv 9466 (60,1%) de pacienți au primit tratament cu LDV + SOF, toți fiind cu genotipul 1,

și un număr de 6288 (39,9%) pacienți au urmat tratament cu DAC + SOF [1, 5].

Preparatele administrate pacienților în cadrul Programului Național sunt generice, produse în India și Egipt. Durata curei de tratament a fost de 12-24 săptămâni. Regimul de dozare s-a efectuat conform schemei: DAC (60 mg) + SOF (400 mg) și LDV (90 mg) + SOF (400 mg), câte un comprimat o dată pe zi [5].

Un total de 15.685 pacienți au prezentat răspunsul virusologic susținut (RVS), iar la 69 pacienți (< 0,5%) a fost observată o ineficiență terapeutică, dintre ei 63 fiind cu genotipul 3 și 6 cu genotipul 1. În ceea ce privește genotipurile, ratele RVS au fost de 99,6% pentru genotipul 1 și 93,6% pentru genotipul 3; pentru celelalte genotipuri, inclusiv cel mixt, rata a fost de 100% [5]. Având în vedere, că în 2018 a fost lansat noul ghid al EASL, privind managementul pacientului cu HVC, se recomandă revizuirea scheme-

lor de tratament pe viitor, în special pentru pacienții cu genotipul 3, care posedă o rezistență mai sporită la tratament [2, 3].

Rezultatele studiului clinic pe baza analizei fișelor de tratament a bolnavilor cu hepatita cronică virală C internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorba denotă, că 53,75% (43) erau de genul masculin și 46,25% (37) de genul feminin. Au fost determinați markerii hepatitei virale C în grupele de risc și s-a constatat, că grupele de risc cu markeri pozitivi (HBsAg, anti-HCV) o constituie personalul medical (stomatologii - 34,6%), bolnavi din secțiile de hemodializă (26,8%), personalul de la manichiura, pedichiură, tatuaj (43,5%) și contingentul decretat

(prostituate, narcomani) (57,5%) etc.

Pentru determinarea eficienței tratamentului, s-a efectuat studiul clinic al pacienților care au administrat schemele de tratament aprobate în Germania (Harvoni). Acestea sunt (Declatasvir + Sofosbuvir) timp de 12 sau 24 săptămâni și (Ledipasvir + Ribavirin) timp de 24 săptămâni, scheme care au devenit într-un timp scurt standardul pentru tratarea HVC. Rezultatele eficienței tratamentului evaluată de investigator, denotă că în 98% schema tratamentului cu Declatasvir + Sofosbuvir a avut rezultate bune și excelente la pacienții cercetați, comparativ cu schema Sofosbuvir + Ribavirină (eficientă în 87,3% cazuri) (tabelul 2).

Tabelul 2. Eficiența tratamentului evaluat

| Eficiența tratamentului | Declatasvir + Sofosbuvir (24 de săptămâni) | Sofosbuvir + Ribavirină (24 săptămâni) |
|-------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Excelent | 72,7% | 58,7% |
| Bun | 25,3% | 28,6% |
| Satisfăcător | 2% | 12,7% |
| Slab | - | - |
| Foarte slab | - | - |

CONCLUZII

1. Actualmente, procesul epidemic prin hepatite virale parenterale acute are o tendință de descreștere, care va fi menținută și pe viitor, ca urmare a implementării măsurilor antiepidemice, terapeutice și profilactice stipulate în Programul Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D pentru anii 2017-2021.

2. Utilizarea tratamentului HVC cu antivirale cu acțiune directă este de succes, rata eșecului la tratament fiind mai puțin de 0,5%, dar mai mult de 6% în rândul genotipului 3.

3. În baza studiului fișelor medicale, schemele de terapie cu Declatasvir + Sofosbuvir și Sofosbuvir + Ribavirină pentru hepatita virală cronică C manifestă eficacitate a tratamentului de circa 98% și 87,3 respectiv, timp de 12-24 săptămâni.

BIBLIOGRAFIE

- BRAIRA Wahid. Successful treatment of HBV, HCV, & HEV, with 12-week long use of tenofovir, sofosbuvir, daclatasvir, and ribavirin: A case report. In: *J Infect Public Health*, 2020, nr. 13(1), pp. 149-150.
- Craxi A., Pawlotsky J. et al. European Association for the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 55, pp. 245 - 264.
- EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 55, nr. 2, pp. 20.
- Ida Sperle, Gyde Steffen, Siv Aina Leendertz, Navina Sarma, Sandra Beermann. Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. In: *Front Public Health*, 2020, nr. 28, pp. 8-424.
- Hotărârea Guvernului nr. 342 din 26.05/2017 Privind aprobarea Programului Național de combaterea a hepatinelor virale B, C și D pentru anii 2017 - 2021.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. In: *Liver Int*, 2009, pp. 74 - 81. ISSN:1478-3231.
- Pântea V. Efecte adverse ale terapiei antivirale

în hepatita virală C cronică și managementul lor. Sănătate publică, Economie și Management în medicină. Chișinău 2012, pp. 34 – 37.

8. Potâng-Raşcov V., Pântea V., Deatișin V. Rezultatele tratamentului cu Pegasys și Copegus a unui lot de pacienți cu hepatita virală C cronică. In: *Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele universității. Ediția IX – a. Chișinău, 2008, pp. 345 – 348.
9. Protocol clinic național. Hepatita cronică C la adult, Chișinău, 2019, PCN-24.
10. <http://cnam.md/index.php?page=46&news=1096>

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Ludmila Anghel

<https://orcid.org/0000-0003-4271-4004>

Corina Scutari

<https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

Valeriu Dubcenco

<https://orcid.org/0000-0002-8653-3080>

Elena Bodrug

<https://orcid.org/0000-0003-3293-5874>

Rodica Peredelcu

<https://orcid.org/0000-0001-6871-3590>

GHID PENTRU AUTORI

1. Tipurile de manuscrise

Revista Farmaceutică a Moldovei publică manuscrise recenzate din orice domeniu al farmaciei. Volumul lucrărilor nu trebuie să depășească 10 pagini. Numărul figurilor nu trebuie să fie mai mare de 9 și numărul referințelor nu mai mare de 50. Manuscrisele vor fi recenzate de referenți anonimi. Autorii pot să sugereze numele recenzentului, dar alegerea va rămâne prerogativa redacției.

2. Prezentarea manuscrisului

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

3. Structura manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză pe numele:

- redactorului șef Vladimir Safta, dr. hab., prof., catedra Farmacia Socială "Vasile Procopișin", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la e-mail: vladimir.safta@usmf.md, revista.farmaceutica1993@gmail.com
- secretarului Cheptanari-Birtă Nicoleta la e-mail: nicoleta.cheptanari@usmf.md;
- tel. 022 205 434, 022 205 432

Manuscrisele vor fi însoțite de o scrisoare din numele autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va conține afirmația, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date nu s-au publicat anterior.

4. Formatul Fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (2003, 2007, 2010, 2011, 2013, 2019, 2021), “.doc”, “.docx” și următoarele formate pentru imagini: “.jpeg”, “.tiff”.

5. Structura manuscrisului

Caracterele folosite vor corespunde următoarelor cerințe: Times New Roman, mărimea 12 la 1,5 intervale și cu marginile 2 cm pe toate laturile. Manuscrisul trebuie să conțină următoarele compartimente:

CZU

TITLUL (ROMÂNĂ). Formulată laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (design-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.

TITLUL (ENGLEZĂ)

Numele și prenumele complete ale autorilor
Instituția reprezentată

Autorul corespondent: nume.prenume@email.com

Rezumat. Se va prezenta obligatoriu în limbile

română și engleză. Trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte.

Cuvinte cheie. Se vor prezenta obligatoriu în limbile română și engleză. Se enumeră 5-7 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <https://www.nlm.nih.gov/>

Introducere. Trebuie să ofere informații care să definească actualitatea problemei abordate și să explice de ce aceasta este importantă

Materiale și metode. Trebuie să fie descrise procedurile și metodele aplicate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: design-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente.

Rezultate și discuții. Autorii trebuie să prezinte rezultate exacte, clar formulate și explicate. Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute. La necesitate se vor formula potențiale direcții viitoare de cercetare.

Concluzii. Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor repeta cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Referințe. Vor fi scrise și vor fi numerotate în ordinea referinței în text. Stilul și punctuația referințelor vor corespunde reglementărilor (standardelor) naționale de perfectare a referințelor.

Pentru fiecare autor va fi indicat **ORCID**: Nume Prenume: <https://orcid.org/0000-0002-5027-0255>

Tabelele. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului.

Tabel 1. Denumirea tabelului

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub Tabel.

Figurile. Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și în fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (Figura 1), cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, sub figură.

Figura 1. Denumirea figurii

GUIDE FOR AUTHORS

1. Types of manuscripts

The Pharmaceutical Journal of Moldova publishes the reviewed manuscripts in any field related to pharmacy. Manuscripts should not exceed 10 pages. The total number of figures should exceed 9 and the number of references should not exceed 50. Manuscripts will be reviewed by an anonymous independent referee. Authors may suggest name of expert reviewer, but selection remains the prerogative of the Editors.

2. Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

3. The structure of the manuscript

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. The manuscripts should be sent to:

- Editor-in-Chief Vladimir Safta, Pharm. D, PhD, *Vasile Procopisin* department of Social Pharmacy, *Nicolae Testemițanu* State Medical and Pharmaceutical University, e-mail: vladimir.safta@usmf.md, revista.farmaceutica1993@gmail.com
- Secretary Cheptanari-Bîrtă Nicoleta, e-mail: nicoleta.cheptanari@usmf.md;
- tel. 022 205 434, 022 205 432

Manuscripts must be accompanied by a covering letter from the corresponding author. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

4. Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (2003, 2007, 2010, 2011, 2013, 2019, 2021), “doc”, “docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “. jpeg”, “... tiff”.

5. Organisation of manuscript

The used font: 12 pt Times New Roman, 1,5 line spacing, with 2 cm margins all around. The manuscript should comprise the following sections:

CZU

TITLE (ROMANIAN). Formulated succinctly, relevant to the content of the manuscript, reflecting the type (design) of the study and not exceeding 25 words. The presence of abbreviations in the title is not allowed.

TITLE (ENGLISH)

Name and surname of authors

Represented institution

Corresponding author: name.surname@email.com

Abstract. It must be presented in Romanian and English. The abstract should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words.

Keywords. They must be presented in Romanian and English. List 5-7 keywords that are representative for the contents of the article. To make it easier for database search engines to find your article, use recommended terms from the list of medical titles on <https://www.nlm.nih.gov/>

Introduction. Introduction - should provide information that would define the actuality of the addressed problem and explain why it is important.

Materials and methods. The procedures and methods applied must be described. Detailed protocols on the methods used as well as supporting information will be mentioned here. It will include: the design of the study, the description of the participants and the materials involved, the clear description of all the interventions and comparisons performed, as well as the applied statistical tests. Generic drug names will be specified.

Results and discussions. Authors must present results in a clear and accurate manner and describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. If necessary, it could be draw potential future research directions.

Conclusions. This section should laconically include the entire study. In the conclusions, no new information will be provided and those presented in the "Results" section will not be repeated.

References. They will be written and numbered in the order of reference in the text. The style and punctuation of the references will correspond to the national regulations (standards) of writing references.

For each author will be indicated **ORCID**: First Name Last Name: <https://orcid.org/0000-0002-5027-0255>

Tables. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table.

Table 1. Table name

Legends and notes will be place under the table.

Figures. Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (Figure 1), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure.

Figure 1. Figures name

Revista Farmaceutică a Moldovei
FRM, vol-49, Nr. 1, 2022
Asociația farmaciștilor din Republica Moldova.
Adresa: Chișinău, str. N. Testemițianu

<https://www.facebook.com/asociatiafarmacistilor/>
www.afrm.md

Rupatek

**UN PRODUS
ANTIISTAMINIC INOVATIV**



Dublu efect



ALERGIA
LA POLEN



ALERGIA
ALIMENTARĂ



ALERGIA
LA PRAF



ALERGIA
LA ANIMALE DE
COMPANIE



ALERGIA
MEDICAMENTOASĂ

**Acționează
în 15 minute**



*Pentru cei care nu sunt gata să renunțe
la percepția imaginii complete a lumii*

bilim
PHARMACEUTICALS

* Blochează atât HISTAMINA cât și receptorii PAF, prezentând o eficacitate clinică mai mare.

Rupatek
Rupatadine